Thais Fernanda Tortorelli Zarili
(Organizadora)

HEALTH RESEARCH:

current challenges and future perspectives

4

Atena
Editora
Ano 2024

Thais Fernanda Tortorelli Zarili
(Organizadora)

HEALTH RESEARCH:

current challenges and future perspectives

4

Atena
Editora
Ano 2024

Chief editor
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Executive editor
Natalia Oliveira
Editorial assistant
Flávia Roberta Barão
Librarian
Janaina Ramos
Graphic project
Camila Alves de Cremo
Ellen Andressa Kubisty
Luiza Alves Batista
Nataly Evilin Gayde
Thamires Camili Gayde
Cover pictures
iStock
Art edition
Luiza Alves Batista

All manuscripts were previously submitted to blind evaluation by peers, members of the Editorial Board of this Publisher, having been approved for publication based on criteria of academic neutrality and impartiality.

Atena Editora is committed to ensuring editorial integrity at all stages of the publication process, avoiding plagiarism, fraudulent data or results and preventing financial interests from compromising the publication's ethical standards. Suspected scientific misconduct situations will be investigated to the highest standard of academic and ethical rigor.

Health research: current challenges and future perspectives 4

Diagramming: Ellen Andressa Kubisty
Correction: Maiara Ferreira
Indexing: Amanda Kelly da Costa Veiga
Review: The authors
Organizer: Thais Fernanda Tortorelli Zarili

International Cataloging-in-Publication Data (CIP)

H673 Health research: current challenges and future perspectives 4 / Organizer Thais Fernanda Tortorelli Zarili. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.

Format: PDF
System requirements: Adobe Acrobat Reader
Access mode: World Wide Web
Includes bibliography
ISBN 978-65-258-2857-2
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.572241009

1. Health. I. Zarili, Thais Fernanda Tortorelli (Organizer). II. Title.

CDD 613

Prepared by Librarian Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

AUTHORS' DECLARATION

The authors of this work: 1. Attest that they do not have any commercial interest that constitutes a conflict of interest in relation to the published scientific article; 2. They declare that they actively participated in the construction of their manuscripts, preferably in: a) Study design, and/or data acquisition, and/or data analysis and interpretation; b) Elaboration of the article or revision in order to make the material intellectually relevant; c) Final approval of the manuscript for submission; 3. They certify that published scientific articles are completely free from fraudulent data and/or results; 4. Confirm correct citation and reference of all data and interpretations of data from other research; 5. They acknowledge having informed all sources of funding received for carrying out the research; 6. Authorize the publication of the work, which includes the catalog records, ISBN (Internacional Standard Serial Number), D.O.I. (Digital Object Identifier) and other indexes, visual design and cover creation, interior layout, as well as the release and dissemination according to Atena Editora's criteria.

PUBLISHER'S DECLARATION

PRESENTATION

The fourth book "Health research: current challenges and future perspectives 4" by Editora Atena is a collection of studies in the field of Public Health and Clinical Research.

Brazilian, Azerbaijani, Jamaican and Puerto Rican researchers contributed their research to this collection and we hope that this diversity of texts can contribute to your studies.

A review presented in this book aimed to categorize and elucidate the mechanisms of action of polymers responsive to pH, temperature, redox, enzymes and non-biological stimuli, providing information about their roles in the controlled release of medicines.

Another text refers to the risk factors that predict hospital mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease related to ventilator-associated pneumonia.

Another research concerns ultrasound-guided biopsy of lung masses, which consists of a method described in this work where its use and relatively low cost will be highlighted, especially in environments with limited resources.

We also present a study that reports a case of a 30-year-old woman with a medical history of hypertension and asthma who presented to the Emergency Room several times and required intensive care, which demonstrated that there was another disease that was aggravating her condition.

We thank the authors for contributing to the creation of this collection. Atena Editora thus maintains its purpose of sharing knowledge and increasing the visibility of different research.

Enjoy!

Thais Fernanda Tortorelli Zarili

SUMÁRIO

CHAPTER 1

NANOTECNOLOGIA: POLÍMEROS RESPONSIVOS E DRUG DELIVERY

Acceptance date: 02/09/2024

Wesley Ferreira de Moraes Brandão
Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0000-0002-8521-8863

Lucas Andrade Oliveira Cavalcante
Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0000-0002-7037-9583

Natan Cordeiro da Silva
Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0000-0002-4810-1586

Karl Marx Santana da Silva
Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0000-0003-0166-4661

Bruna Sthephany dos Santos Marinho
Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco-UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0000-0002-7622-0224

Natali de Franca Nibbering Santos
Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco-UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0009-0005-3555-0306

Joana Michelly Ferreira de Moura
Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco-UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0009-0007-1880-767X

Ricardo Yara
Departamento de Engenharia Biomédica
Universidade Federal de Pernambuco-UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0000-0001-7595-8975

Rosa Valéria da Silva Amorim
Departamento de Histologia e Embriologia - CB
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Recife - Pernambuco
https://orcid.org/0000-0001-6979-3852

RESUMO: Esta re visão explora sistemas de liberação de medicamentos baseados em polímeros responsivos, oferecendo uma exploração detalhada de suas aplicações desencadeadas por diversos estímulos. O principal objetivo é categorizar e elucidar os mecanismos de ação de polímeros responsivos ao pH, à temperatura, à redox, a enzimas e a estímulos não biológicos, fornecendo informações sobre seus papéis na liberação controlada de medicamentos. Os polímeros sensíveis ao pH, exemplificados pelo ácido poliacrílico e quitosana, apresentam sensibilidade a diferentes níveis de pH em regiões específicas do corpo, facilitando a liberação precisa e direcionada de medicamentos. Polímeros responsivos à temperatura, como poli(N-isopropilacrilamida) e polietileno glicol, permitem a liberação controlada de medicamentos modulada por variações de temperatura. Os nanomateriais responsivos à redox exploram eficientemente espécies reativas de oxigênio, adaptando suas propriedades com base em mudanças no potencial redox para influenciar a liberação de medicamentos. Polímeros responsivos a enzimas, impulsionados por estímulos enzimáticos, prometem liberação seletiva e eficiente de medicamentos, especialmente em aplicações biomédicas. A revisão explora ainda polímeros responsivos a estímulos não biológicos, destacando sistemas sensíveis à luz e à temperatura. Polímeros sensíveis à luz respondem a comprimentos de onda específicos, com potencial para liberação direcionada de medicamentos usando luz ultravioleta e infravermelha próxima. Polímeros sensíveis à temperatura, em resposta a fontes de calor internas ou externas, oferecem liberação controlada de medicamentos, especialmente benéfica em aplicações baseadas em hipertermia. Ao enfatizar as aplicações desses polímeros em contextos biodegradáveis e não biodegradáveis, a revisão destaca o potencial de polímeros naturais como quitosana e sintéticos como poli(ε-caprolactona) na entrega de medicamentos. Em conclusão, os avanços contínuos na pesquisa de polímeros responsivos buscam revolucionar a terapia medicamentosa, oferecendo sistemas de liberação de medicamentos personalizados e eficientes, com potencial para reduzir efeitos colaterais e gerar resultados terapêuticos aprimorados.
PALAVRAS-CHAVE: sistemas de liberação de medicamentos; polímeros responsivos; nanotecnologia.

NANOTECHNOLOGY: RESPONSIVE POLYMERS AND DRUG DELIVERY

ABSTRACT: This review explores drug delivery systems based on responsive polymers, providing a detailed exploration of their applications triggered by various stimuli. The main objective is to categorize and elucidate the mechanisms of action of pH-responsive, temperature-responsive, redox-responsive, enzyme-responsive polymers, and non-biological stimuli, providing information on their roles in controlled drug release. pH-sensitive polymers, exemplified by polyacrylic acid and chitosan, exhibit sensitivity to different pH levels in specific regions of the body, facilitating precise and targeted drug release. Temperature-responsive polymers, such as poly(N-isopropylacrylamide) and polyethylene glycol, allow controlled drug

release modulated by temperature variations. Redox-responsive nanomaterials efficiently explore reactive oxygen species, adapting their properties based on changes in redox potential to influence drug release. Enzyme-responsive polymers, driven by enzymatic stimuli, promise selective and efficient drug release, especially in biomedical applications. The review further explores polymers responsive to non-biological stimuli, highlighting light and temperature-sensitive systems. Light-sensitive polymers respond to specific wavelengths, with the potential for targeted drug release using ultraviolet and near-infrared light. Temperature-sensitive polymers, in response to internal or external heat sources, offer controlled drug release, especially beneficial in hyperthermia-based applications. By emphasizing the applications of these polymers in biodegradable and non-biodegradable contexts, the review underscores the potential of natural polymers like chitosan and synthetic polymers like poly(ε-caprolactone) in drug delivery. In conclusion, continuous advances in responsive polymer research aim to revolutionize drug therapy, offering personalized and efficient drug delivery systems with the potential to reduce side effects and enhance therapeutic outcomes.
KEYWORDS: drug delivery systems; responsive polymers; nanotechnology.

INTRODUÇÃO

A nanotecnologia tem investido na criação, investigação e aplicação de novos tipos de materiais, chamados de “nanomateriais”, dos quais o tamanho de pelo menos uma dimensão é de 1 a 100 nm (SINGH; YADAV; MISHRA, 2020). A nanotecnologia tem despertado a atenção de pesquisadores devido às suas inúmeras possibilidades de aplicação, sendo as nanopartículas, já utilizadas em diversas áreas biomédicas, como quimioterapia, diagnósticos, dispositivos biomédicos, sistemas de liberação de drogas, cosméticos, etc. E também é utilizada em outras áreas como na química, agricultura, engenharia e entre outros (MAZARI et al., 2021).

As habilidades dos sistemas biológicos em executar múltiplas tarefas inspiraram os pesquisadores a desenvolver materiais “responsivos a estímulos”, com comportamento biomimético e alto potencial de uso em dispositivos inteligentes. Atualmente, o termo “material inteligente" é sinônimo de “material responsivo a estímulos” e tem recebido um interesse crescente dos pesquisadores visando o desenvolvimento de novos materiais e tecnologias avançadas que atendam à crescente demanda (PHAM; CHOI; CHOI, 2020) .

O estudo de nanopartículas está em constante expansão, principalmente na última década, sendo o alvo principal das pesquisas às propriedades físicas e químicas dependentes do tamanho (SINGH; YADAV; MISHRA, 2020). Nesse contexto tem sido desenvolvido nanomateriais inteligentes, definidos como materiais que podem reagir a uma grande variedade de estímulos, adaptando suas propriedades, como forma, área superficial, tamanho, permeabilidade, solubilidade, propriedades mecânicas, entre outras (MAZARI et al., 2021).

Materiais à base de polímeros têm se mostrado escolhas acertadas na criação de nanomateriais responsivos. Uma grande variedade de polímeros foi obtida para responder a estímulos físicos (temperatura, luz, ultra-som, elétrico, magnético, mecânico), estímulos químicos (pH, solvente, eletroquímico) ou estímulos biológicos (enzimas, glicose). Um

tipo especial de polímero responsivo é o que responde a estímulos múltiplos, devido ao fato de que reage simultaneamente a múltiplos estímulos. Via de regra, a responsividade do polímero é direcionada pela ciência dos monômeros e sua distribuição nas cadeias poliméricas (PHAM; CHOI; CHOI, 2020).

Os sistemas de entrada de medicamentos ou "*Drug Delivery Systems*" (DDS) são uma das áreas de maior estudo, desenvolvimento e aplicação de polímeros responsivos, com aplicabilidade farmacêutica, biotecnológica e biomédica. Devido às desvantagens no sistema convencional de entrega de drogas baseado em nanopartículas, tem se pesquisado e desenvolvido sistemas de entrega de drogas inteligentes, objetivando uma resposta a um estímulo específico, uma entrega localizada e com menos efeitos colaterais. Neste contexto podem ser utilizados nanocarreadores responsivos a estímulos do ambiente interno (temperatura, pH, redox, reações enzimáticas) ou externo (ultra-som, campo elétrico, luz, campo magnético), materiais para a regeneração de tecidos, dentre outros (DAS *et al*., 2020).

Os materiais nanoestruturados à base de polissacarídeos projetados para aplicações em DDS podem ser processados de diversas formas a depender dos requisitos específicos e do objetivo de uso. Os materiais nanoestruturados podem ser classificados em três tipos ou dimensões. Nanomateriais 1D são filmes finos; nanomateriais 2D são filmes nanoestruturados, nanobastões , nanotubos e nanofibras; nanomateriais 3D são aqueles nanoescalados em três dimensões (DUCEAC; COSERI, 2022).

Esses nanomateriais podem se apresentar nas formas de nanopartículas (NPs), nanocápsulas (NCaps) , nanoesferas , micelas , lipossomas , feixes espiralados (conjuntos macromoleculares de peptídeos, conjugados, DNA, BSA etc.), pontos quânticos, NPs magnéticos, NPs de metais, etc. Essas apresentações podem ter diferentes aplicações nos DDS, como por exemplo a inclusão de NPs/NCaps em géis ou hidrogéis para aumentar a eficácia do medicamento no tratamento de feridas e úlceras. Outro combinação possível é a de NPs com emulsões, como no caso de DDS oftalmológicos que facilitam a fixação e da NP que contém o medicamento, evitando assim a utilização de outros métodos como injeções (DUCEAC; COSERI, 2022).

REVISÃO DA LITERATURA

POLÍMEROS RESPONSIVOS A ESTÍMULOS BIOLÓGICOS

A evolução dos estudos baseados nessa temática, nas últimas duas décadas, trouxe à tona uma grande variedade de estímulos endógenos, associados a várias enfermidades, incluindo processos inflamatórios e câncer. Esses estímulos foram explorados para aplicações biomédicas, não só para a entrega de drogas como também na produção de imagens. Os estímulos mais comuns analisados incluem alterações no pH, meio redutor, tipos de oxigênio reativo (ROS), temperatura corpórea e ações enzimáticas (LÓPEZ RUIZ, RAMIREZ, MCENNIS, 2022). A seguir, discorreremos sobre alguns destes:

Polímeros Responsivos ao pH

Os polímeros sensíveis ao pH são materiais que demonstram alterações em suas propriedades em resposta a variações no pH do ambiente em que estão inseridos. Estes tipos de nanomateriais inteligentes de estímulo à pH, são alvo de interesse a pesquisas pois as mudanças de pH estão presentes em muitos sistemas específicos ou patológicos, por isso tornam-se vantajosos a utilização desses materiais em nosso corpo , uma vez que o pH varia de acordo com a região corpórea; a exemplo de feridas crônicas onde os valores de pH são de 7,4 a 5,4, ou para saliva, de 6,5 a 7,5 , ou ainda ao longo do trato gastrointestinal, o pH muda do estômago (4 a 6,5) para o intestino (5-8) (BHATTACHARYA, PRAJAPATI, SINGH, 2023).

Sabe-se, que em situações patológicas os valores do pH são muito diferente, quando comparamos ao pH fisiológico, podemos citar as infecções bacterianas com a presença de secreção purulenta, onde teremos um meio mais ácido com pH na faixa de 6,0 a 6,6; outra exemplificação seria de um tecido inflamado com valor de pH de 6-7. Tendo em vista estas variedades de pH, diferentes materiais responsivos ao mesmo foram obtidos até agora, sendo assim, podemos dividir os polímeros sensíveis ao pH, em dois grandes grupos, que são: polímeros com porções ionizáveis e polímeros com ligações ácido-lábeis. Esses polímeros desempenham um papel crucial na área da entrega de medicamentos, permitindo a liberação controlada de fármacos em locais específicos do corpo, onde o pH pode variar significativamente. Existem diversos exemplos de polímeros responsivos ao pH e suas formas de atuação (BHATTACHARYA, PRAJAPATI, SINGH, 2023).

Um exemplo comum de polímero sensível ao pH é o poli(ácido metacrílico) (PMAA). Esse polímero é insolúvel em pH neutro ou alcalino, mas se torna solúvel em pH ácido. Essa propriedade pode ser explorada para a liberação de fármacos no trato gastrointestinal, onde o pH varia de acordo com diferentes regiões do sistema digestivo. Ao serem administrados oralmente, sistemas de liberação baseados em PMAA podem ser projetados para resistir à dissolução em ambientes neutros do estômago, protegendo o fármaco de ser liberado prematuramente. No entanto, quando o polímero alcança o intestino delgado, onde o pH é mais ácido, o PMAA se torna solúvel e permite a liberação do fármaco no local desejado (NISHCHAYA, RAI, BANSODE, 2023).

Outro exemplo é o polímero de quitosana. A quitosana é um polímero derivado da quitina, encontrado em crustáceos, e apresenta propriedades sensíveis ao pH. Esse polímero é insolúvel em pH neutro ou alcalino, mas se torna solúvel em pH ácido. Essa característica faz da quitosana um excelente candidato para sistemas de liberação de medicamentos no trato gastrointestinal. Por exemplo, cápsulas ou microesferas de quitosana podem ser utilizadas para encapsular fármacos e protegê-los da liberação prematura. No entanto, quando essas cápsulas ou microesferas alcançam o ambiente ácido do estômago, a quitosana se dissolve, liberando o fármaco de forma controlada (TIAN, LIU, 2023).

Esses exemplos ilustram a importância dos polímeros responsivos ao pH na entrega de medicamentos em locais específicos do corpo. A capacidade desses polímeros de alterar sua

solubilidade em resposta às variações de pH permite uma liberação precisa e direcionada de fármacos, melhorando a eficácia terapêutica e reduzindo efeitos colaterais indesejados.

Avanços na terapia de câncer mostraram maior eficácia antitumoral e redução da toxicidade da quimioterapia, entrega de ácidos nucleicos, proteínas, peptídeos, *etc.* de nanomateriais responsivos ao pH. Em estudos para tratamento e detecção do câncer, foram utilizados nanomateriais inteligentes responsivos ao PH , do ponto de vista de OLCAY BOYACIOGLU et. al, que criaram um aptâmero de DNA para antígeno específico da próstata, com sequências fixas para facilitar a ligação de Dox e complexos de aptâmeros diméricos. A pesquisa contínua nesse campo tem o potencial de abrir novas possibilidades para o desenvolvimento de sistemas de entrega de medicamentos mais eficientes e personalizados.

Polímeros Termoresponsívos

Polímeros termossensíveis são materiais versáteis e de grande importância na área da farmacologia e liberação controlada de medicamentos. Dentre os diferentes tipos de polímeros termossensíveis, destacam-se o poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) e o polímero de polietileno glicol (PEG), cada um com suas próprias funcionalidades.

O PNIPAAm é um polímero amplamente utilizado devido ao seu ponto de transição térmica próximo à temperatura corporal (cerca de 32°C). Quando exposto a temperaturas acima desse ponto, o PNIPAAm se torna hidrofílico e solúvel em água, o que permite a liberação do fármaco encapsulado no polímero. Em contrapartida, quando a temperatura é reduzida abaixo do ponto de transição, o polímero se torna hidrofóbico e forma uma matriz gelatinosa, promovendo a retenção do fármaco dentro da matriz. Essa propriedade termossensível do PNIPAAm oferece um controle preciso e ajustável sobre a liberação do medicamento (GHEYSOORi, 2023). Já o polímero de polietileno glicol (PEG) pode ser modificado quimicamente para apresentar um ponto de transição térmica específico. Acima dessa temperatura de transição, o PEG se hidrata e se torna hidrofílico, permitindo a liberação controlada de fármacos encapsulados no seu interior. Por outro lado, abaixo do ponto de transição, o PEG se desidrata e se torna hidrofóbico, formando uma matriz gelatinosa que mantém o fármaco encapsulado, garantindo sua estabilidade e prevenindo liberações indesejadas (SUN, 2023).

Esses exemplos ilustram como os polímeros termossensíveis são capazes de se adaptar às mudanças de temperatura, o que os torna altamente úteis na área de liberação controlada de medicamentos. A capacidade desses polímeros de alternar entre estados hidrofílicos e hidrofóbicos permite uma liberação precisa e controlada de fármacos, melhorando a eficácia terapêutica e minimizando efeitos adversos. O desenvolvimento contínuo de novos polímeros termossensíveis e sua aplicação em sistemas de liberação de medicamentos têm contribuído significativamente para o avanço da ciência farmacêutica.

Polímeros Responsivos de Oxirredução (Redox)

Os nanomateriais redox-responsivos, surgiram como biomateriais eficientes e têm sido amplamente pesquisados. São carreadores que utilizam espécies reativas de oxigênio (ROS) e vêm sendo bastante utilizados. Eles têm a capacidade de alterar suas propriedades físicas ou químicas em resposta a mudanças no potencial de oxirredução do ambiente em que estão inseridos. Essa resposta é possível devido à presença de grupos funcionais em sua estrutura molecular, que podem participar de reações de troca de elétrons e prótons (LI, DENG, GILLIES, 2022). Suas funções podem ser moduladas em relação a sua quantidade, sua localização e sua duração num determinado local. Suas funções fisiológicas incluem modulação de proteínas, regulação das vias de sinalização celular, eliminação de agentes patogênicos, mediação da inflamação e produção de hormônios.

Uma baixa quantidade de ROS, regula as vias de sinalização celular e promove a proliferação celular. Uma maior concentração de ROS não permite neutralização por antioxidantes nas células, o que causa um "stress oxidativo", podendo interromper a homeostase por danificar proteínas, lipídios e DNA. E assim causam problemas quando não são reguladas, trazendo um desequilíbrio, encorajando problemas como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes, artrite reumatoide.

Um exemplo comum de polímero responsivo de oxirredução é o polianilina (PANI). Esse polímero apresenta uma estrutura conjugada altamente condutora e pode interagir com o ambiente circundante por meio de reações de oxirredução (KANG, NEOH, TAN, 1998). Quando exposto a um potencial de oxirredução específico, o PANI pode sofrer alterações em sua condutividade elétrica. Essa propriedade torna o PANI extremamente útil em aplicações como sensores e dispositivos eletroquímicos, onde a detecção e a transdução de sinais elétricos são essenciais. Além disso, o PANI também pode ser empregado como revestimento em sistemas de liberação de fármacos, em que a aplicação de um potencial de oxirredução adequado permite o controle da liberação do fármaco encapsulado (KANG, NEOH, TAN, 1998; MEHBOOB, 2023).

Outro exemplo de polímero responsivo de oxirredução é o hidrogel. Esses materiais são constituídos por redes poliméricas tridimensionais que podem incorporar grupos funcionais capazes de sofrer reações de oxirredução reversíveis. Essas reações podem causar alterações no volume do hidrogel, como contração ou expansão, em resposta às mudanças no potencial redox do ambiente. Essa capacidade de resposta a estímulos eletroquímicos torna os hidrogéis responsivos de oxirredução adequados para aplicações como sistemas de liberação de fármacos ou implantes biomédicos (PARVARESH, 2023). Através da aplicação de estímulos elétricos específicos, é possível acionar a liberação controlada de substâncias encapsuladas no hidrogel, oferecendo um controle preciso sobre a entrega de medicamentos ou agentes terapêuticos.

Esses exemplos destacam a importância dos polímeros responsivos de oxirredução em diversas áreas científicas e tecnológicas. A capacidade desses materiais de responder às mudanças no potencial de oxirredução permite uma ampla gama de aplicações, desde a detecção e transdução de sinais em sensores e dispositivos eletroquímicos até a entrega controlada de fármacos em sistemas biomédicos. A contínua pesquisa nessa área promete abrir novas possibilidades para o desenvolvimento de materiais inteligentes e dispositivos eletroquímicos mais eficientes e funcionais, com potencial para impulsionar avanços significativos em diversas áreas da ciência e da tecnologia.

Polímeros responsivos a Estímulos de Enzimas

Os sistemas de liberação inteligente, que respondem aos estímulos de enzimas, são escolhas eficazes em práticas biomédicas, devido à sua seletividade superior, simples decomposição, bioreconhecimento e eficiência catalítica. Na natureza, bactérias situadas em diferentes órgãos produzem certas enzimas, como hidrolíticas (por exemplo, glicosidases) ou redutoras (por exemplo, azoredutase) que podem degradar diferentes tipos de polissacarídeos, por exemplo, ciclodextrina, pectina, dextrina e quitosana. Geralmente construídos a partir de nanomateriais, como polímeros ou materiais inorgânicos, no qual os estímulos enzimáticos mais usados são proteases e fosfolipases (LYU et al., 2023).

As enzimas glicosidases catalisam a hidrólise de carboidratos, e podem ser usadas para desencadear a liberação de drogas em locais, quando suas concentrações são elevadas em comparação com o tecido normal, como por exemplo, no HIV, câncer e suas metástases, inflamação e infecções (MARTIN et al. 2022; KIM et al., 2023). Por sua vez, a azoredutase é uma enzima, secretada pela flora microbiana existente no cólon humano, e tem sido vista como alvo para liberação de drogas desencadeadas, principalmente para doenças colônicas (SINGH et al., 2023).

As proteases, são secretadas pelas próprias células tumorais, estudos mostram que, muitas proteases são achadas apenas no compartimento intracelular. Sabendo disso o uso de liberação de droga acionada por protease, pode aumentar o efeito terapêutico da droga e até diminuir os efeitos colaterais tóxicos da liberação da droga (SINGH et al., 2023). As fosfolipases são consideradas alvos terapêuticos, pois sua expressão pode ser regulada positivamente, em doenças infecciosas e inflamatórias. Além disso, eles têm uma alta concentração na zona de borda invasora dos tumores como parte do mecanismo de defesa do hospedeiro (LI et al., 2023)

OS POLÍMEROS RESPONSIVOS A ESTÍMULOS NÃO BIOLÓGICOS

Os polímeros responsivos a estímulos não biológicos respondem a mecanismos não fisiológicos. Não dependem de situações corporais específicas e são induzidos a liberação do fármaco através de alterações em sua estrutura provocadas por esses estímulos. São bastante utilizados na nanotecnologia tanto individualmente, quanto para potencializar um sistema de liberação que respondam a estímulos biológicos. Pode-se destacar como mecanismos as liberações provocadas por luz, temperatura, ultrassom e campos magnéticos (ZHAO et al*.,* 2022).

Essas estratégias são utilizadas principalmente para direcionar a liberação de uma substância a um local específico no corpo, normalmente para tratar uma doença, como o câncer, diabetes, entre outras. Esse direcionamento faz com que o fármaco seja liberado apenas no seu sítio de ação, reduzindo assim vários efeitos colaterais e impedindo a metabolização e excreção do produto sem que ele nem ao menos chegue ao local específico do problema (DAUND et al*.,* 2021).

Polímeros Responsivos a Luz (Fotossensíveis)

Esses carreadores são polímeros que respondem a determinados comprimentos de onda específicos. Ao terem incidência de luz sofrem reações variáveis em suas estruturas como quebra de ligações covalentes, fotoizomerização, dissipam energia em forma de calor e posteriormente liberam os fármacos. Consistem na utilização de um aparelho emissor de fótons de luz em um comprimento de onda específico que o polímero seja sensível e esse aparelho é direcionado para um único ponto (por exemplo um tumor) para estimular a liberação nesse local específico (BECERRA et al*.,* 2022).

Utiliza-se comprimentos de ondas que variam entre ultravioleta, luz visível e o infravermelho. É necessário levar em consideração a capacidade de penetração de cada comprimento e a profundidade em que está o ponto de liberação do fármaco. Pois, comprimentos entre a luz visível e o ultravioleta tem baixa penetração na pele, são ideais para a utilização em pontos de liberação superficiais, mas já não são recomendados para sítios mais profundos no corpo (Figura 1) (WEI; CORNEL; DU, 2021).

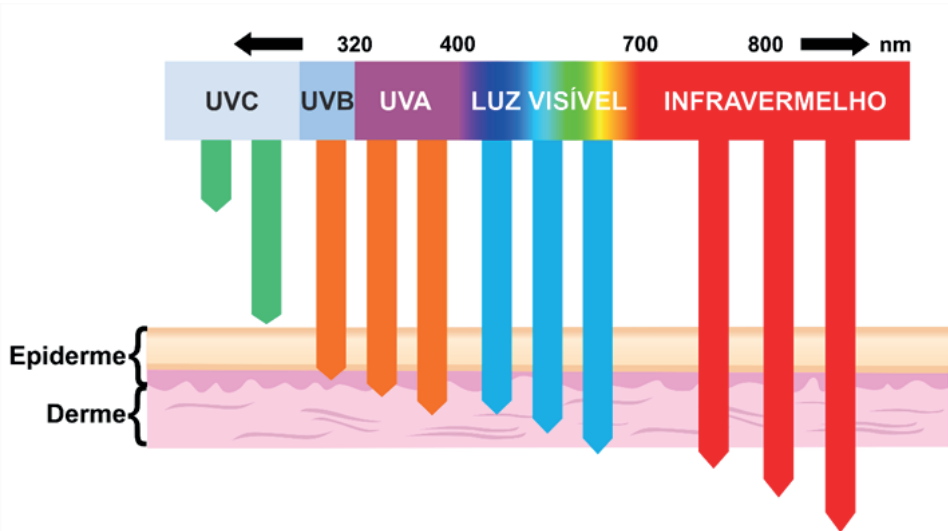



Figura 1: Penetração dos diferentes comprimentos de onda na pele.

Fonte: Autoria própria, (2023)

Em seu estudo Tong *et al.*, desenvolveram um sistema de liberação de drogas, baseado em nanopartículas fotossensíveis, usando espiropirano como cromóforo e luz UV como fonte de irradiação. Isso desencadeou a liberação de drogas sob demanda, bem como uma maior penetração nos tecidos, devido à mudança reversível no volume das partículas. Outro autor abordou a desvantagem, dos sistemas de entrega de drogas responsivos à luz, que requerem excitação UV, demonstrando uma estratégia eficiente. Fazendo o uso de diodo de onda contínua NIR laser mostrou, NaYF4: TmYb UCNPs, encapsulados em micelas de copolímero em bloco, emitiram fótons na região UV após exposição à luz de 980 nm. Os grupos O-nitrobenzil, resultando na ativação da reação de fotoclivagem, absorveram esses fótons, isso levou à ruptura de micelas de copolímero em bloco e, assim, liberar agentes co-carregados (SABIR et al*.,* 2021).

Polímeros Responsivos a Temperatura

Esses polímeros podem representar produtos que permitam a liberação de fármacos através de estímulos internos e externos. Ambos partem da mesma premissa, que é a diferença de temperatura corporal e a do local específico de ação. Aos que respondem a estímulos não biológicos, existe uma fonte de calor dissipada e direcionada por um equipamento externo. Podendo serem induzidos indiretamente a partir da emissão de fótons de luz, campos magnéticos e também ultrassom (ZHANG et al*.,* 2022).

A utilização de polímeros responsivos a temperatura externa é a que está mais bem difundida na clínica, pois permite um maior controle da liberação do fármaco. Essa

é induzida e não depende de alteração da temperatura basal. Baseia-se na hipertermia, para que seja possível existir um ponto crítico T° utilizado para controlar a liberação da substância. Cada polímero termossensível possui o seu ponto LCST (Temperatura de Solução Crítica Inferior). Temperaturas abaixo do LCST permite que o polímero e o fármaco estejam em uma fase única, estáveis e ligados. A partir do momento que a temperatura ultrapassa esse ponto, o fármaco começa a perder afinidade pelo polímero e começa a ficar disperso no meio, assim, sendo liberado (Figura 2) (ZHANG et al*.,* 2022).

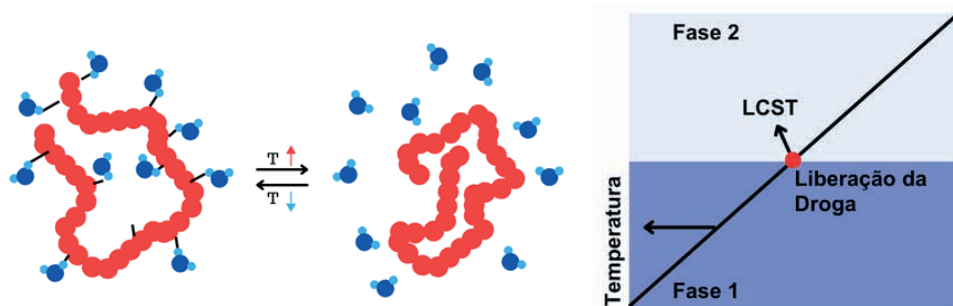



Figura 2: Liberação do fármaco através da hipertermia

Fonte: Autoria própria, (2023)

Até o momento, muitos nanocarreadores termo-responsivos foram sintetizados com sucesso, incluindo lipossomas, nanocompósitos, nanogéis, micelas poliméricas, nanocápsulas e vesículas. Esses nanocarreadores são desenvolvidos com um material que altera suas propriedades físico-químicas, com a variação de temperatura ou incorporando um polímero termicamente instável. Por exemplo, lipossomas incorporados com NH4HCO3, geraram CO2 a partir de hipertermia local do tumor, resultando em inchaço e colapso do sistema, isso resultou em uma liberação eficiente do fármaco (SABIR et al*.,* 2021) .

Polímeros naturais, como, ácido hialurônico, quitosana, alginato e dextrano, etc, também podem ser usados devido à não toxicidade, boa biodegradabilidade e biocompatibilidade. Por exemplo, nanogéis termo-responsivos baseados em polissacarídeos d κ –carragenina, foram sintetizados usando azul de metileno como droga modelo. Seus resultados mostraram que um aumento na temperatura de (25°C para 37°C) e 45°C, resultou no inchaço do nanogel seguido pela liberação de azul de metileno (SABIR et al*.,* 2021) .

Polímeros Responsivos a Campos Magnéticos

Basicamente, os polímeros responsivos a campos magnéticos liberam a droga quando recebem ondas eletromagnéticas alternadas e consequentemente sofrem alteração de temperatura. Logo também são carreadores termossensíveis, ao sofrerem hipertermia magnética se desestabilizam estruturalmente e acabam liberando o fármaco.

Esses materiais podem melhorar a separação magnética, tratamentos de hipertermia magnética, marcação celular, imunoensaios, drogas guiadas por magnetismo e diagnóstico por imagem por ressonância magnética (AFLORI, 2021).

Um exemplo de aplicação de nanomateriais magneto responsivos, é o sistema desenvolvido por ANTMAN-PASSIG et al., eles obtiveram o alinhamento das fibras de colágeno, pela presença de nanopartículas magnéticas (MNP). A solidificação da suspensão de neurônios contendo colágeno, foi observada tanto naturalmente, quanto sob um campo magnético aplicado. O primeiro gel, apresentou uma direção arbitrária das fibras de colágeno e distribuição irregular do MNP. O segundo gel, apresentou fibras de colágeno alinhadas e uma agregação de MNPs, enquanto o desenvolvimento neuronal, após uma semana produziu neurite, demonstrando a capacidade do sistema de regeneração neural 3D, dirigida por um campo magnético (AFLORI, 2021).

Possivelmente, à estimulação magnética incluem nanopartículas dependentes da casca do núcleo, revestidas com polímero de sílica ou magnetolipossomas, as nanopartículas revestidas magneticamente, também podem ser usadas para transportar informações genéticas. Quando mantidos sob um campo magnético oscilante, os nanoportadores magnéticos, podem gerar calor nas proximidades, a estrutura dos nanocarreadores pode ser alterada pelo calor. Nanopartículas magnéticas atrativas, com a capacidade de reagir a um campo magnético, podem ser usadas na entrega de genes e drogas usando direcionamento magnético (AFLORI, 2021).

Polímeros Responsivos a Ultrassom

Os polímeros responsáveis a ultrassom são estruturados em microbolhas com um gás dentro, tem tamanhos variáveis e possuem boa resposta para ondas mecânicas. Apesar do seu mecanismo de ação indefinido, acredita-se que as ondas provocam agitação das microbolhas e alterações de temperatura no sítio de ação a qual foi direcionado, logo provoca um desequilíbrio da membrana celular causando o que é chamado de “sonoporação”, a abertura de poros na membrana e facilitando a permeabilidade celular (WEI; CORNEL; DU, 2021).

Entre os sistemas de liberação, se torna um dos menos invasivos e ofensivos, pode ser utilizado para terapias como terapia tumoral, ruptura da barreira hematoencefálica, combate a doenças infecciosas, administração transdérmica de medicamentos e trombólise aprimorada (Figura 3).

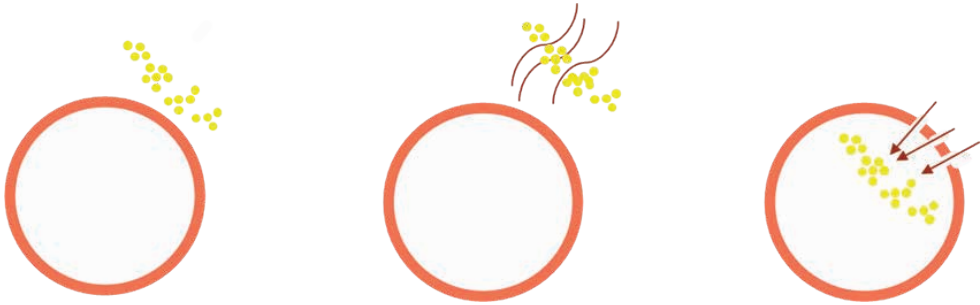



Figura 3: Mecanismo de sonoporação na membrana celular.

Fonte: Autoria própria, (2023)

Um sistema de liberação desenvolvido por FIELD et al., (2022) apartir de microcápsulas bifásicas de hidrogéis com uma fase externa de diacrilato de poli(etilenoglicol) capaz de liberar medicamentos sob demanda através da incidência de ultrassom focalizado. Em outro estudo ZHAO et al., (2022) desenvolveram nanopartículas responsivas a ROS a partir de porfirinas e platina com ROS-ligantes de tiocetal com o fármaco doxorrubicina (PTK@ peg/Dox). Esse nanocarreador se mostrou sensível a terapia ultrassónica liberando grande quantidade de ROS e calor provocando apoptose das células MCF-7 e liberação controlada da doxorrubicina.

APLICAÇÕES DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS COM POLÍMEROS NATURAIS RESPONSIVOS

Os polímeros responsivos podem responder a estímulos físicos, químicos ou biológicos, tornando-os adequados para diversas aplicações, incluindo sistemas de liberação de fármacos. os nanomateriais à base de polissacarídeos, que são polímeros naturais, são projetados para aplicações em DDS. Esses materiais nanoestruturados podem se apresentar em diferentes formas, como nanopartículas, nanocápsulas, nanoesferas, micelas, lipossomas, entre outros, e têm potenciais aplicações em diferentes contextos de DDS (DUCEAC; COSERI, 2022).

Biodegradáveis

A quitosana tem sido amplamente utilizada em sistemas de liberação de fármacos. Estudos demonstram que este polímero natural pode ser incorporado a hidrogéis a fim de serem utilizados na liberação de biomoléculas com ação antineoplásica, antipirético, analgésico, antidiabética, anti-psicótica e anti-inflamatório (TIAN; LIU, 2023).

KHAN e colaboradores (2021) desenvolveram um curativo de hidrogel de quitosana para liberação controlada de paracetamol que, além de ser biodegradável, apresentou características antibacterianas e responsivas a variações do pH. Dentre os benefícios do

uso deste sistema de liberação, destaca-se a capacidade que o hidrogel de quitosana possui de permitir que a água passe nos espaços porosos da cadeia polimérica, levando a sua expansão, o que pode ser influenciado também pelo pH do meio. A característica de inchar proporciona um microambiente propício para a troca de fluídos e absorção do exsudato da ferida, favorecendo o processo de cicatrização (XIANG; SHEN; HONG, 2020).

Além disso, a atividade antibacteriana observada no sistema de liberação à base de quitosana mencionado anteriormente se deve graças à natureza catiônica deste polímero, que inibe o crescimento bacteriano ao interagir com a carga negativa da parede bacteriana, levando ao desequilíbrio osmótico e lise celular. Somado a isto, o hidrogel possui capacidade de adentrar na célula bacteriana e ligar-se a compartimentos celulares, inibindo sua atividade (KHAN et al., 2021).

Outros polímeros naturais podem ser associados a sistemas de liberação de fármaco, como o ácido hialurônico. ANIRUDHAN, MOHAN E RAJEEV (2022) desenvolveram um sistema de partículas de hidrogel de quitosana e ácido hialurônico para liberação dos quimioterápicos cisplatina e doxorrubicina. Os medicamentos foram encapsulados no hidrogel, os quais foram liberados em respostas ao pH ácido do tumor por difusão seguida de degradação. A entrega dos medicamentos foi eficiente e eficaz, levando a inibição das células cancerígenas (Anirudhan; Mohan; Rajeev, 2022).

Ainda no contexto de terapias antineoplásicas, ZHANG e colaboradores (2021) desenvolveram nanogéis com alginato de sódio e queratina para liberação de doxorrubicina. A queratina desempenhou um papel de reticulador multifuncional ao reticular a matriz de nanogéis ionicamente e covalentemente. Enquanto isso, o alginato formou pontes de hidrogênio com os grupos hidroxila e amino da droga. Desse modo, o sistema formado foi capaz de liberar controladamente o fármaco antineoplásico, respondendo ao microambiente ácido estabelecido pelas células cancerígenas. A liberação decorre principalmente devido ao descruzamento dos nanogéis em decorrência da redução das pontes dissulfeto causadas pela interação dos grupos sulfidrila livres da queratina e oxidação do peróxido de hidrogênio (ZHANG et al., 2021).

Ademais, os sistemas de liberação de drogas que incorporam polímeros naturais responsivos podem ser utilizados para tratamento de distúrbios metabólicos como diabetes. DAMIRI E BERRADA (2022) construíram um hidrogel de quitosana reticulado com ácido 4-formilfenilborônico (4-FPBA que é duplamente responsivo, apresentando sensibilidade aos níveis de glicose e insulina, com eficiência de encapsulamento 90,2%. A liberação controlada de insulina depende das concentrações de glicose, onde o aumento da concentração deste açúcar aumenta as chances de formação dinâmica de éster entre a glicose e a quitosana reticulada, promovendo a liberação do fármaco.

Não Biodegradáveis

No que diz respeito às perspectivas terapêuticas com o uso de polímeros naturais não biodegradáveis que sejam responsivos, tem-se a Lignina. Trata-se de um polímero vegetal muito abundante na natureza, possuindo características estruturais polifenólicas que conferem uma atividade antioxidante por meio da eliminação de radicais livres (ALI; MHANNA, 2022).

DINARI e colaboradores (2021) construíram nanogéis à base de lignina de resposta dupla através da polimerização radical de transferência de átomo como carreador da curcumina que é responsivo a alterações de temperatura. O objetivo do referido sistema de liberação foi o tratamento de câncer. O sistema apresentou alta eficiência de carregamento da droga devido alguns fatores relacionados ao polímero, tais quais a natureza hidrofóbica da lignina e da curcumina, assim como a natureza hiper-ramificada da lignina (DINARI et al., 2021).

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS COM POLÍMEROS SINTÉTICOS RESPONSIVOS

Polímeros sintéticos biodegradáveis são comumente utilizados em sistemas de liberação de fármacos. Por exemplo, XU e colaboradores (2020) desenvolveram nanopartículas auto-organizadas à base de poli(ácido láctico-co -glicólico) para termoquimioterapia sinérgica do tumor droga a partir da droga curcumina. Neste estudo, os pesquisadores identificaram que o aumento da temperatura (> 39ºC) ocasionou mudança estrutural da micro-rigidez do núcleo do polímero, resultando em perda do seu equilíbrio anfifílico e quebra da ligação de hidrogênio polímero-água no controle da contração macromolecular. Desse modo, foi observado que a alta temperatura melhorou a citotoxicidade e a absorção intracelular de curcumina nas células tumorais (XU et al., 2020).

Outro exemplo de um polímero sintético biodegradável é o Poli (ε-caprolactona) (PCL). No estudo de LIU e colaboradores (2022) foi construído um scaffold polimérico de PCL com o objetivo de carregar diclofenaco de sódio responsivas à temperatura. O scaffold apresentou estruturas porosas conectadas, que aumentaram proporcionalmente ao tempo de recozimento ("annealing time"). Isso possibilitou a liberação termo-responsiva do diclofenaco em uma temperatura >40 ºC, enquanto que em temperaturas mais baixas a liberação do medicamento foi reduzida (LIU et al., 2022).

CONCLUSÃO

Os polímeros responsivos têm desempenhado um papel crucial no desenvolvimento de sistemas avançados de liberação de fármacos, oferecendo respostas específicas a estímulos físicos, químicos e biológicos. A revisão da literatura destacou diferentes tipos de polímeros, cada um projetado para atender a requisitos específicos de liberação em ambientes particulares do corpo. Os polímeros sensíveis ao pH, como o poli(ácido metacrílico) e a quitosana, permitem uma liberação controlada de medicamentos em resposta às variações de pH em regiões corporais específicas, enquanto os termossensíveis, como o PNIPAAm e o PEG, oferecem controle preciso da liberação com base na temperatura. Além disso, os polímeros responsivos à oxirredução e enzimas demonstraram eficácia em aplicações específicas, como terapias anticâncer.

Os sistemas de liberação de fármacos baseados em polímeros naturais, como a quitosana e o ácido hialurônico, mostraram-se biodegradáveis e eficazes em contextos como tratamento de câncer e distúrbios metabólicos. Por outro lado, polímeros não biodegradáveis, como a lignina, apresentam perspectivas promissoras, oferecendo atividade antioxidante e estruturas que facilitam a eficácia terapêutica. Já os polímeros sintéticos, como o poli(ácido láctico-co-glicólico) e o poli(ε-caprolactona), destacaram-se pela termossensibilidade e biodegradabilidade, demonstrando potencial para terapias termoquimioterápicas sinérgicas e liberação termo-responsiva de medicamentos.

Essas inovações têm o potencial de revolucionar a terapia medicamentosa, proporcionando tratamentos mais precisos, com menor toxicidade e maior eficácia, além de desenvolver sistemas de liberação de medicamentos mais eficientes e adaptados às necessidades específicas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

AFLORI, M. Smart Nanomaterials for Biomedical Applications—A Review. **Nanomaterials**, v.11, p.396, 2021.

ALI, Dana A.; MEHANNA, Mohammed M. Role of lignin-based nanoparticles in anticancer drug delivery and bioimaging: an up-to-date review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 221, p. 934-953, 2022.

AMIN, Mohamadreza; LAMMERS, Twan; TEN HAGEN, Timo LM. Temperature-sensitive polymers to promote heat-triggered drug release from liposomes: Towards bypassing EPR. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 114503, 2022.

ANIRUDHAN, T. S.; MOHAN, Maneesh; RAJEEV, M. R. Modified chitosan-hyaluronic acid based hydrogel for the pH-responsive Co-delivery of cisplatin and doxorubicin. **International journal of biological macromolecules**, v. 201, p. 378-388, 2022.

BHATTACHARYA, Sankha; PRAJAPATI, Bhuphendra G.; SINGH, Sudarshan. A Critical Review on the Dissemination of pH and Stimuli-responsive Polymeric Nanoparticular Systems to Improve Drug Delivery in Cancer Therapy. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, p. 103961, 2023.

CHEN, Y. *et al*. **Synthesis of temperature/PH dual-stimuli-response multicompartmental microcapsules via pickering emulsion for preprogrammable payload release.** ACS Appl. Mater. Interfaces, 12, 4821–4832. 2020.

DAMIRI, Fouad; BACHRA, Yahya; BERRADA, Mohammed. Synthesis and characterization of 4-formylphenylboronic acid cross-linked chitosan hydrogel with dual action: Glucose-sensitivity and controlled insulin release. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, v. 50, n. 7, p. 100092, 2022.

DAS, Sabya Sachi et al. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for drug delivery, imaging, and theragnosis. **Polymers**, v. 12, n. 6, p. 1397, 2020.

DINARI, Ali; ABDOLLAHI, Mahdi; SADEGHIZADEH, Majid. Design and fabrication of dual responsive lignin-based nanogel via "grafting from" atom transfer radical polymerization for curcumin loading and release. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1962, 2021.

DUCEAC, Ioana A.; COSERI, Sergiu. Biopolymers and their derivatives: Key components of advanced biomedical technologies. **Biotechnology Advances**, p. 108056, 2022.

FIELD, R.; JAKUS, M.; CHEN, X.; HUMANA, K.; ZHAO, X.; CHITNIS, P. V.; SIA, S. K. Ultrasound-responsive two-phase aqueous microcapsules for on-demand drug delivery. **Angewandte Chemie International Edition**, [*S. l.*], v. 61, n. 20, p. 1-11, 9 maio 2022.

GHEYSOORI, Parvaneh et al. Thermoresponsive nanocomposite hydrogels based on Gelatin/poly (N–isopropylacrylamide)(PNIPAM) for controlled drug delivery. **European Polymer Journal**, p. 111846, 2023.

KANG, E. T.; NEOH, K. G.; TAN, K. L. Polyaniline: a polymer with many interesting intrinsic redox states. **Progress in polymer science**, v. 23, n. 2, p. 277-324, 1998.

KARATI, Dipanjan. A concise review on bio-responsive polymers in targeted drug delivery system. **Polymer Bulletin**, p. 1-23, 2022.

KHAN, Muhammad Umar Aslam *et al.* Development of antibacterial, degradable and ph-responsive chitosan/guar gum/polyvinyl alcohol blended hydrogels for wound dressing. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 5937, 2021.

KIM, Yujun et al. Glycosidase-targeting small molecules for biological and therapeutic applications. **Chemical Society Reviews**, 2023.

LI, Chuanfeng; DENG, Zhengyu; GILLIES, Elizabeth R. Designing polymers with stimuli-responsive degradation for biomedical applications. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, p. 100437, 2022.

LI, Xiwen et al. Ultrasensitive electrochemical detection of phospholipase C via dual signal amplification based on MVL ATRP and silver nanoparticles. **Microchemical Journal,** v. 191, p. 108847, 2023.

LIU, Guiting *et al.* Thermo-responsive release of diclofenac sodium from poly (ε-caprolactone)/glyceryl trilaurate co-continuous composite prepared by heat treatment. **Polymer**, v. 251, p. 124836, 2022.

LÓPEZ RUIZ, A.; RAMIREZ, A.; MCENNIS, K. Single and Multiple Stimuli-Responsive Polymer Particles for Controlled Drug Delivery. **Pharmaceutics** 2022, 14, 421.

LYU, H.; ZHOU, J.; DING, S.; DU, D.; WANG, J.; LIU, Y.; LIN, Y. Recent advances in single-atom nanozymes for colorimetric biosensing. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, Volume 168, 117280, 2023.

MARTIN, Harlei et al. Glycosidase activated prodrugs for targeted cancer therapy. **Chemical Society Reviews**, v. 51, n. 23, p. 9694-9716, 2022.

MAZARI, Shaukat Ali et al. Nanomaterials: Applications, waste-handling, environmental toxicities, and future challenges–A review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 2, p. 105028, 2021.

MEHBOOB, Sheeraz et al. Perfect capacity retention of all-vanadium redox flow battery using Nafion/polyaniline composite membranes. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 121, p. 348-357, 2023.

NISHCHAYA, Kumar; RAI, Vineet Kumar; BANSODE, Himanshu. Methacrylic acid as a potential monomer for molecular imprinting: A review of recent advances. **Results in Materials**, p. 100379, 2023.

PARVARESH, Alireza et al. Redox-and pH-responsive alginate-based magnetic hydrogel:“Smart” drug delivery and protein corona studies. **Journal of Molecular Liquids**, p. 121990, 2023.

PHAM, Son H.; CHOI, Yonghyun; CHOI, Jonghoon. Stimuli-responsive nanomaterials for application in antitumor therapy and drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 7, p. 630, 2020.

SABIR, F. et al. **DNA Based and Stimuli-Responsive Smart Nanocarrier for Diagnosis and Treatment of Cancer: Applications and Challenges.** Cancers, 13, 3396, 2021.

SINGH, Gurjaspreet et al. Organosilane as potent HIV-1 protease inhibitors and its hybrid silica nanoparticles as a “turn-off” fluorescent sensor for silver ion recognition. **Inorganica Chimica Acta**, v. 545, p. 121263, 2023.

SINGH, Manisha et al. Nanotechnology-Based Approaches to Relieve Tumour Microenvironment Hypoxia via Enhanced Oxygen Delivery. In: **Smart Nanomaterials Targeting Pathological Hypoxia.** Singapore: Springer Nature Singapore, 2023. p. 35-58.

SINGH, Veer; YADAV, Priyanka; MISHRA, Vishal. Recent advances on classification, properties, synthesis, and characterization of nanomaterials. **Green synthesis of nanomaterials for bioenergy applications**, p. 83-97, 2020.

SUN, Shouye et al. Drug delivery systems based on polyethylene glycol hydrogels for enhanced bone regeneration. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 11, p. 96, 2023.

TIAN, Bingren; LIU, Jiayue. Smart stimuli-responsive chitosan hydrogel for drug delivery: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 123902, 2023.

WEI, P.; CORNEL, E. J.; DU, J. **Sistemas de administração de medicamentos à base de polímeros responsivos a ultrassom. Springer Nature** , [*S. l.*], v. 11, n. 4, p. 1323-1339, 24 mar. 2021.

XIANG, Jinxi; SHEN, Lan; HONG, Yanlong. Status and future scope of hydrogels in wound healing: Synthesis, materials and evaluation. **European Polymer Journal**, v. 130, p. 109609, 2020.

XU, Tingting *et al*. Self-organized thermo-responsive poly (lactic-co-glycolic acid)-graft-pullulan nanoparticles for synergistic thermo-chemotherapy of tumor. **Carbohydrate polymers**, v. 237, p. 116104, 2020.

ZHANG, H.; PAN, J.; WANG, T.; LAI, Y.; LIU, X.; CHEN, F.; XU, L.; QU, X.; HU, X.; YU, H. **Sequentially Activatable Polypeptide Nanoparticles for Combinatory Photodynamic Chemotherapy of Breast Cancer. ACS Applied Materials & Interfaces**, [*S. l.*], v. 14, n. 35, p. 39787–39798, 24 ago. 2022.

ZHANG, Hui-Fang *et al.* pH and reduction dual-responsive feather keratin-sodium alginate nanogels with high drug loading capacity for tumor-targeting DOX delivery. **Polymer Testing**, v. 103, p. 107375, 2021.

ZHAO, Jianming et al. ROS-Activated nanoscale coordination polymers for enhanced ultrasound-mediated therapy for the treatment of cancer. **Acta Biomaterialia**, v. 143, p. 372-380, 2022.

CHAPTER 2

INTUBATED PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: WHAT IS COMMON RISK FACTOR FOR POOR PATIENT OUTCOME?

Acceptance date: 02/09/2024

Alizamin Sadigov
Pulmonary and Critical Care Department, Therapeutic and Education Hospital ,Azerbaijan Medical University, Baku city. Azerbaijan

Malahat Sultanova
Pulmonary and Critical Care Department, Therapeutic and Education Hospital ,Azerbaijan Medical University, Baku city. Azerbaijan

Rəna Rzayeva
Pulmonary and Critical Care Department, Therapeutic and Education Hospital ,Azerbaijan Medical University, Baku city. Azerbaijan

ABSTRACT: Background: Approximately every fourth patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) will require intensive care unit (ICU) admission with further mechanical ventilation (MV) and therefore with high risk for development ventilator- associated pneumonia (VAP). Aim: The study was aimed to learn risk factors predicting in-hospital mortality among patients with AE COPD associated with VAP and to evaluate the modifiable risk factors in term on improvement of patient outcomes. Methods: This study included patients with AE of COPD who required MV and admitted in respiratory and critical care medicine unit at university teaching hospital from January 2017 to December 2022 and the various baseline demographic and clinical features were compared between patients with- and without VAP. Results: The study included 164 intubated patients with AE of COPD with age of 60.4+_8.4 years, in 48 patients have developed VAP. Multivariable analysis showed severe sepsis/septick shock at admission, pulmonary complication as ARDS with PaO2/FIO2 <200, malnutrition, concominant bronchiectasis and history of previous hospitalization were independent predictors in-hospital mortality .OD for septic shock was 3.74(1.04- 7.69) .p=0.004; for ARDS with PaO2/FiO2<200 was 1.26(0.48-9.24).r =0.002;for malnutrition 2.89(1.01-5.96), p=0.012 for concominant BE 2.48(1.14-5.41),p=0.019; and for previously frequent hospitalization was 3.26(1.46-7.52).p=0.01, respectively. *Acinotebacter baumannii* (n=21/43.7\%) was frequent finding among non-survivors with VAP(p=0.001) and all infections related to this pathogens were multi-drug-resistant (MDR). *Pseudomonas*

aeruginosa was common in patients with concominant BE (p=0.001). Conclusions: We found several predictors associated with fatal outcomes, which could be help identify patients who might benefit from adequate early empirical antibiotic treatment, as well as determine prognosis. Prevention of malnutrition and severe exacerbations leading hospitalization of COPD patients may associated with decreased fatal outcomes.

INTRODUCTION

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the second most common infection acquired during stay in the intensive care unit (ICD).The incidence of VAP may be as high as 40% among patients on mechanical ventilation. Mortality rates among patients with VAP differ in different settings; however, it may be as high as 78%. VAP led to increased duration of hospital and ICU stay, antibiotic usage, and cost of care. Early recognition of risk Factors with development of VAP and its causative pathogens maybe be one of the important steps toward achieving this goal. The presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), organ failure, coma and re- intubation are risk factors which have been associated with development of VAP. Common causative pathogens of VAP, include *Pseudomonas aeruginosa, Acinotebacter baumanni, Klebsiella pneumoniae*,and *Staphylococcus aureus*. However, these risk factors and microbiology of VAP may vary according to the study population and ICU settings. The natural course of COPD is characterized by exacerbations leading of acute respiratory failure and hospitalization.

Majority of these patients may be managed with application of noninvasive ventilation (NIV) or by using of high-flow nasal cannula (HFNC) oxygenation in the ward setting. However, a significant proportion of such patients requires endotracheal intubation and mechanical ventilation and so admission to ICU setting. Data suggest that in up to 6%-12% of patients in ICU receiving mechanical ventilation, the underlying reason for intubation was an exacerbation of COPD. For COPD patients the endotracheal intubation is lifesaving, it can be complicated by the development of VAP and >50%. of patients of COPD who developed VAP succumb to it. It is, therefore, important to understand the risk factors and pathogens causing VAD and although the risk factors predicting in hospital mortality among intubated COPD patients for appropriate risk stratification, development of preventive strategies, selection of appropriate antimicrobial agents, and modifying risk factors which are responsible for in hospital mortality.

We planned this study with the aim to describe the predictors for in hospital mortality and possibility to modify risk factors in term on reduction mortality rate.

MATERIALS AND METHODS

Study design, patients, and setting

This retrospective study was conducted between January 2017 and December 2022 at a critical care department teaching hospital medical university of Baku Azerbaijan. All patients admitted with exacerbation of COPD and requiring mechanical ventilation for >48h were eligible for enrolling in the study. Exacerbation of COPD was defined clinically as an episode of worsening of respiratory symptoms, particularly dyspnea, cough, sputum production, and sputum purulence .

All patients were given a standard of care for the management of the exacerbation of COPD.

For prevention of VAP, a standard of care was used: elevation of the head end of the bed by 30°-45° peptic ulcer prophylaxis, daily sedation, free time, daily assessment for readiness for extubation endotracheal cuff pressure checked at least three times per day and kept 20-30 mmHg, and chlorhexidine mouthwash twice daily.

DEFINITIONS

Diagnosis of COPD was based on the existing GOLD guidelines. Clinical diagnosis of VAP was based on criteria new or progressive infiltrates on chest radiograph (with no suggestions causes such as atelectasis, embolism, and heart failure) and at least two of the following variables - fever > 38°C, leukocytosis (>12000/dl),or leukopenia (<4000/dl) purulent secretions, isolation of pathogenic organism, or increased oxygen requirement. Those patients with clinical diagnosis of VAP underwent flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL) for microbiological diagnosis. In case bronchoscopy was contraindicated, a patient underwent endotracheal aspirate (ETA). Microbiological diagnosis was achieved by gram stein and culture on appropriate culture media with thresholds of ≥ 104 CFU/ml and >10 5 CFU/ml in BAL an ETA, respectively.

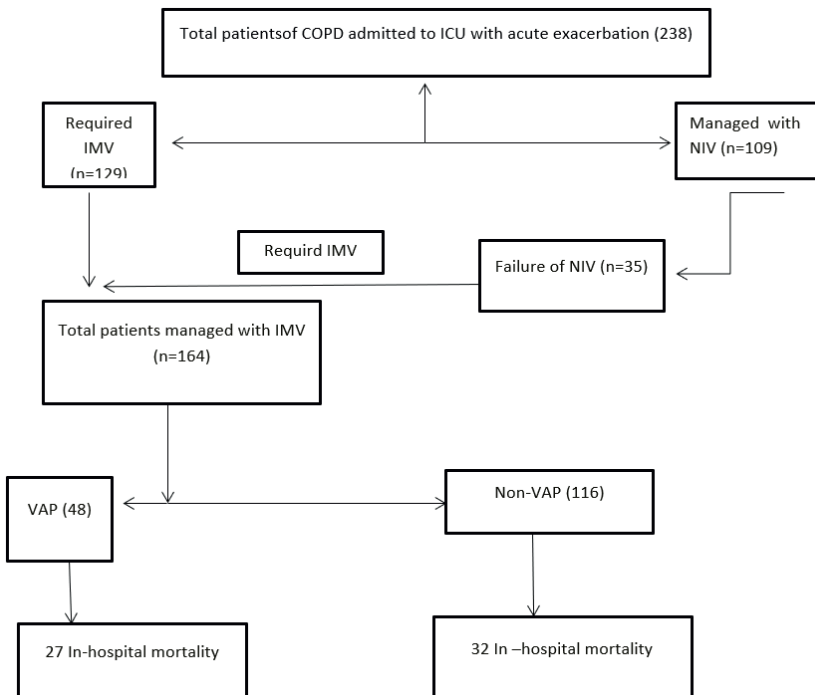
DATA COLLECTION

All baseline demographic and clinical data were recorded. Furthermore, data regarding size of endotracheal tube at admission, use of vasopressor at admission, use of systemic corticosteroids prior to admission, smoking history, use of antibiotics in the past 90 days, number of exacerbation episodes in the past year requiring hospitalization of patient, history of pulmonary tuberculosis (TB), presence of any comorbidities such as bronchiectasis, diabetes, chronic liver, or kidney disease, and need of re-intubations were required during the current admission were recorded

STATISTICAL AND ANALYSIS

Data were managed on Excel spread sheet and analyzed using statistical Software Stata version 14. Quantitative variables were expressed as mean standard deviation and median for normal and skewed data respectively. Univariate analysis was done for identification of potential risk factor for the development of VAP. Independent t-test (for normal data) and Mann-Whitney U-test (for skewed data)were used to compare mean/ median values between the groups. Change in mean was compared using paired t-test (for normal data)and Wilcoxon signed-game test (for skewed data). Fisher's exact test and Chi-square test were used to check the statistical significance for categorical variable. Stepwise multivariate logistic regression analysis was carried out taking probability of reversal as 0.1 and entry as 0.05 to find the independently associated factor of in-hospital mortality of VAP and adjusted odds ratio was calculated. All tests were two-tailed, and P<0.05 was considered statistically significant

RESULTS

During the study period, 164 of 238 patients of COPD with exacerbation 'admitted under pulmonary medicines services required upfront intubation and mechanical ventilation. Non-invasive ventilation (NIV) was used in 109 patients, among these, 35 failed NIV and subsequently required intubation. Thus, a total of 164 patients were available for study. Patient recruitment has been shown in Figure 1.

Fiqure1: Flow diagram showing the recruitment of the patients

Study cohort (n=169) consisted predominantly of male, heavy smokers, with median duration of COPD of 7 years in Non- VAP, 10 years in VAP Group (p<0.001). The baseline patient's characteristics are shown in Table 1.

BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS ENROLLED TO STUDY

Parameters	*Intubated patients with AE COPD without VAP (n=116)*	*Intubated patients with AE COPD with VAP (n=48)*	*P value*
Age,mean +SD years	**61,4±8,9**	**60,9**	0,841
Gender,Male n(%)	41(85)	102(87,9)	0,695
Smoking index pak-years	72±29	56±26	<0,001
Duration of COPD,median range	11(5-16)	7(3-17)	<0,001
Number of severe exacerbation in the past 1 year,median range	3(1-4)	1(0-3)	<0,001
Median of ICU stay,mean+-SD days	12(5-18)	8(4-13)	<0.001
Comorbidities n(%)			
DM	21(77)	14(12)	0,001
Hypertension	21(44)	40(32)	0,09
Old tuberoculosis	25(52)	26(22)	0,003
Bronchiectasis	28(58)	27(23)	0,002
SOFA score on admission,mean +SD	7,81±4,12	4,10±1,48	0,003
Vasopressor use at admission,n(%)	23(48)	15(13)	<0,002
Antibiotics used in the past 90 days,n(%)	37(77)	42(36)	<0,002
Hospital mortality n(%)	27(56)	32(27)	<0,01

Median (interquartile range [IQR]) duration of ICU stay was differ (p<0.001) and was significantly higher among VAP patients. Re-intubation required in 27 (16%) patients and was markedly higher among VAP patients (OR 22.16 [5.84-64.25]; p<0.001) Univariate analysis has showed the predictors associated with development of VAP in study cohorts, and highs SOFA score at admission (p<0.001), septic shock required vasopressor use at admission (OR 4.92 [1.52-16.24]):p=0.005, antibiotic use in the past 90 days (OR 4.34 [1.09-12.12]; p=0.032), number of severe exacerbation of COPD required hospitalization in the past year (OR 20.01[2.80-58.41); P=0.004), the presence of bronchiectasis and history of pulmonary tuberculosis (P=0.007 and p=0.02; respectively), and malnutrition (OR 5.29[1.84-10,26]; P<0,006) were associated with an increased risk of VAP in intubated COPD patients

PREDICTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

Factor	OR(95%IC);	P
Univariate analysis:		
Sofa score at admission	2.78 (160-4.54);	<0.001
Vasopressor use at admission	4.92(1.52-16.24);-	0.005
Antibiotics in the past go days	4.34(1.09-12.12);-	0.032
Number of severe exacerbation of COPD in the past year	20.01(2.80-58.41);	-0.004
Presence of Bronchiectasis	4.28(1.04-9.28);	-0.007
History of pulmonary tuberculosis	3.27(1.12-7.58);	-0.02
Re-intubation during content admission	22.16(5.84-64.25);	<0.001
Malnutrition	2.70(1.29-5.63):	-0.01
Multivariate analysis:		
SOFA score at admission	5.29(1.84-10.26):	<0.006
Vasopressor use at admission	2.66(1.14-5.17);	0.04
Re- intubation	14.21(3.46-38.11);	-0.005
History of previous hospitalization	6.74(1.86-12.17);	-0.004
Presence of Bronchiectasis	2.48 (1.08-6.29);	-0.019
History of pulmonary tuberculosis	2.21(1.01-5.13);	-0049
Malnutrition	2.89 (1.36-6.43);	-0.012

The overall in hospital mortality among intubated patients with acute exacerbation of COPD was 35.9%. (n=59/164) Among patients with VAP, 27/56%.) died.

On multivariable analysis , only SOFA Score at admission, re-intubation, history Of previous hospitalization, history of bronchiectasis and previously pulmonary TB malnutrition and vasopressor use at admission significantly predicted the development of VAP (Table 2).

Bronchoscopic (n=22) BAL, and endotracheal aspirate (ETA) (n=26) were used for microbiological diagnosis of VAP. Microbiological etiology of VAP could be established in 44/48(91.6%) patients Gram-negative organisms in 41(93.2%) BAL specimens and ETA obtained by bronchoscopic and non-bronchoscopic technique.

Acinotebacter baumannii was the most Frequent isolated organism (n=21/43.7%), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (n=11; 22,9%), *K. pneumonia* (n=5;10.4%) and *Eschericha coli* (n=4; 8.3%). In 3(6.2%) patients, only Gram staining was positive while cultures showed growth by *Staphylococcus aureus.*

Multivariate analysis showed malnutrition, severe sepsis/septic shock at admission, pulmonary complication as ARDS with PaO2 FiO2<200, Concominant bronchiectasis and history of previous hospitalization were independent predictors in-hospital mortality (Table 3).

MULTIVARIATE ANALYSIS OF IN HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS ENROLLED TO STUDY

Variables	**OR**	**95%CI**	**P**
Malnutrition	2.89	1.01-5.96	-0.012
Septic shock at admission	3.74	1.04-7.69	-0.004
ARDS with P/F<200	4.26	0.48-9.24	-0.002
History of previous hospitalization	3.26	1.46-7.52	-0.01
Presence of bronchiectasis	2.48	1.14-5.41	-0.019
MDR ***Actinobacter boumannii*** infection	3.4	1.2-7.6	- 0.01

OR for septic shock was 3.74([1.04- 7.69]; P=0.004); For ARDS with PaO2/FiO2<200 was 4.26 ([0.48-9.24]; P=0.002) for malnutrition 2.89 ([1.01-5.96],P=0012 for concominant BE 2.48 ([1.14-5.41];P= 0.019); an for previous frequent hospitalization was 3.26 ([1.46-7.52];p= 0.01) respectively. *Acinotebacter baumannii* infection was frequent among non-survivors with VAP (P=0.001 and all isolations related to this pathogen were multi-drug resistant (MBR). *Pseudomonas aeruginosa* was common. in patients with Concominant BE(p=0.001).

DISCUSSIONS

This single center retrospective study has shown that intubated COPD patients with VAP have specific risk factors associated with disease development and in-hospital mortality. By this study during five years period we identified baseline variables that are independently associated with death.

The development of VAP is a serious event during the ICU course in intubated patients and it may be associated with an increased risk of Fatal outcome. The development of VAP in intubated COPD patients is crucial because significance of anatomical and functional changes and to microbial colonization in airways. There has been established guidelines proposed by various scientific organizations for the prevention of the de development of VAP. However, despite these efforts, a large number of patients develop this complication. Finding the risk factors which may help in the Stratification of these patients with Further modification of their management strategy. Our study has demonstrated that malnutrition, SOFA Score at admission, vasopressor use at admission re-intubation, history of previous hospitalization, presence of bronchiectasis and history of pulmonary tuberculosis are predictors for the development of VAP in intubated COPD patients. The association of re-intubation and VAP has also been observed by other authers.There have been few other studies which hease reported an association between history of pulmonary TB and VAP. However, we have not found the studies which Suggested about association of bronchiectasis and VAD in intubated COPD patients, and it was Finding in our study. The possible explanation for the association of past TB and bronchiectasis and VAP seems underlying structural lung disease with microbial colonization which increases the propensity for the development of VAP. We have used bronchoscopic BAL, and endotracheal aspirate For microbiological identification of VAP in COPD patients.*Aciontebacter baumannii* was the most common isolate among patients with VAP in our study. Compared to other studies the gravity of this in our study pathogen as causative agent was higher

We have identified the predictors for fatal outcome in intubated COPD patients with VAP.

Malnutrition, septic shock at admission, ARDS with PaO2/FiO2<200, history of previous hospitalization, presence of concominant bronchiectasis in COPD patients, and

MDR *Acinotebacter baumannii* infection are strongly associated with an increased in hospital mortality in such patients and in a few studies we have found the similarity with our study. We Found their in this population, factors such as severe sepsis/ septic shock and PaO2/FiO2 <200 may play major role in predicting the risk of death.

Our study has also some limitations. First it has been performed in patients on based retrospective analysis, and we could not include specific predictors which can be more clearly explain the development of VAP and Fatal outcome in intubated COPD patients.

Second in our study the high. Frequency of MDR pathogens, particularly *Acinotebacter baumannii* in patients with etiological diagnosis may not be generalized to other ICU department with low prevalence of MDR pathogens.

Third we could not collect data baseline Functional capacity of VAP in COPD patients just due to it was retrospective study and even despite this we thought that these data would be useful to predict risk of death.

Our retrospective study provides to clinicians, especially to ICU department physicians a tool to approach to identify the in mortality risk in intubated COPD patients with VAP. Our study suggests that ARDS with P/F< 200, Septic shock and multi-drug resistant *Acinotebacter baumannii* infection in such patients are associated with poor patient outcomes and death risk. This, only the identification of patients with COPD who have intubated and are at high risk for develop of VAP with highest probability to die may help İCU clinicians and pulmonologists, to decide on the best management of VAP

REFERENCES

1. Bassi GL, Ferrer M, Marti JD, Comaru T, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 2014;35:469-81.

2. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A systematic review of the literature. Crit Care 2008;12:R56.

3. Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. Crit Care 2014;18:208.

4. Guillamet CV, Kollef MH. Update on ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Crit Care 2015;21:430-8.

5. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia 11 and mortality: A systematic review of observational studies. Crit Care Med 2009;37:2709-18.

6. Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: From epidemiology to patient management. Clin Infect Dis 2004;38:1141-9.

7. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347-65.

8. Shah NM, D'Cruz RF, Murphy PB. Update: Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Dis 2018;10:571-9.

9. Gadre SK, Duggal A, Mireles-Cabodevila E, Krishnan S, Wang XF, Zell K, et al. Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Medicine (Baltimore) 2018;97:e0487.

10. Hadda V, Khilnani GC, Dubey G, Nallan R, Kumar G, Guleria R. Impact of ventilator associated pneumonia on outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Lung India 2014;31:4-8.

11. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Cavestri B, Jozefowicz E, Saulnier F, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. Chest 2005;128:1650-6.

12. Wedzicha JA Ers Co-Chair, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: A European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. Eur Respir J 2017;49. pii: 1600791.

13. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J 2017;50. pii: 1700582.

14. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The spanish "Zero-VAP" bundle. Med Intensive 2014;38:226-36.

15. Speck K, Rawat N, Weiner NC, Tujuba HG, Farley D, Berenholtz S. A systematic approach for developing a ventilator-associated pneumonia prevention bundle. Am J Infect Control 2016;44:652-6.

16. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, 3 risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990;142:523-8.

17. Badawy MS, Omar HM, Mohamdien HA, Moktar EA, Deaf EA. Evaluation of risk factors of ventilator associated pneumonia on outcome of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Egypt) Chest Dis Tuberc 2015;64:799-803.

CHAPTER 3

MY ASTHENIA TO BREATH IS VERY GRAVIS

Acceptance date: 02/09/2024

Ivan Figueroa
Department of Medicine, San Juan City Hospital, San Juan, Puerto Rico

Daniel Font
Department of Pulmonology and Critical Care, San Juan City Hospital, San Juan, Puerto Rico

Ricardo Fernandez
Department of Pulmonology and Critical Care, San Juan City Hospital, San Juan, Puerto Rico

Hiram Maldonado
Department of Pulmonology and Critical Care, San Juan City Hospital, San Juan, Puerto Rico

Maria Betancourt
Department of Medicine, San Juan City Hospital, San Juan, Puerto Rico
Department of Pulmonology and Critical Care, San Juan City Hospital, San Juan, Puerto Rico

Monica Rosado
Department of Medicine, San Juan City Hospital, San Juan, Puerto Rico

ABSTRACT: Myasthenia gravis is an autoimmune and neuromuscular disease characterized by proximal muscle weakness, ptosis, and diplopia.[1] This condition has been infrequently linked as a cause of vocal cord palsy, presenting clinically with acute respiratory distress necessitating mechanical ventilation.[2]

CASE PRESENTATION

A 30-year-old woman with a past medical history of hypertension and asthma presented to the Urgency Room complaining of shortness of breath and chest tightness for one day. The patient also referred hoarseness and cough productive of white sputum. She denied fever, chills, night sweats, sick contacts, chest pain, palpitations, orthopnea, or recent ravel.

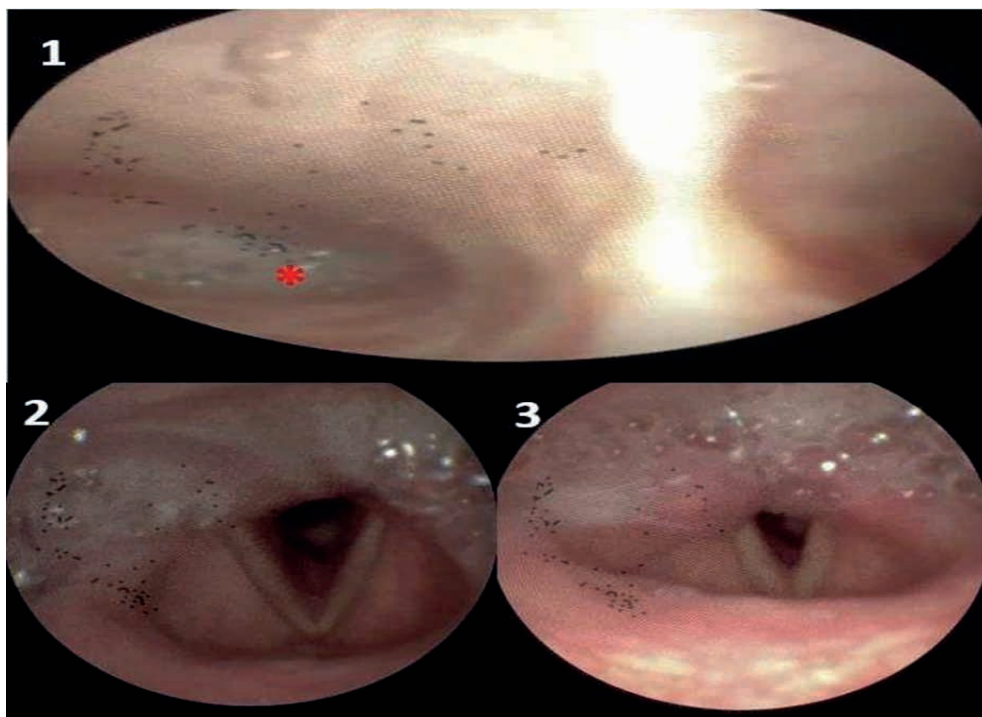
For the past 4 years, the patient has had recurrent pulmonary embolisms and admissions for different causes, needing endotracheal intubation and mechanical ventilation. The patient also has had multiple visits to the Urgency Room due to dysphagia.

On physical examination, she presented with hypertension, tachycardia, bilateral wheezing, and transmitted sounds from upper airway.

Laboratory findings were remarkable for moderate hypoxemia, respiratory acidosis, and hypomagnesemia.

Chest X-ray revealed bilateral peribronchial cuffing, patchy ground glass and confluent opacities, and blunted left costophrenic angle with pleural effusion. Chest Computerized Tomography scan with intravenous contrast suggested bilateral pneumonic changes and bilateral pulmonary embolism.

The patient was admitted to the Medicine Floor with diagnosis of Pulmonary Embolism and Asthma Exacerbation. Although the patient was managed accordingly, she presented with acute respiratory distress on day 2 of admission, necessitating endotracheal intubation with mechanical ventilation, and was transferred to the Intensive Care Unit.

On day 5 of admission, an Ears, Nose and Throat specialist (ENT) was consulted to search for the cause of the multiple respiratory distresses, along with a year-long history of dysphagia and hoarseness. ENT ordered a laryngoscopy, that showed vocal cord paralysis with severe aspiration of saliva, illustrated in pictures 1, 2 and 3.

Laryngoscopy:
Picture 1: saliva accumulation (red asterisk) in left main bronchus
Pictures 2 & 3: vocal cords unable to close

At day 7, Neurology was consulted to evaluate the causes of vocal cord paralysis. The neurologist noted upward gaze fatigability, limited eye upward movement and convergence, fatigability on upper extremities, and positive “ice pack” test. He ordered a hypercoagulable and autoimmune work up, which were only positive for anti-acetylcholine receptor antibodies, and Brain and Neck MRI with and without IV contrast, that showed an asymmetric medialization of the left vocal cord, suggesting vocal cord paralysis.

After appropriate diagnosis of Vocal Cord Paralysis Secondary to Myasthenia Gravis, and prompted treatment, the patient showed an impressive clinical improvement, and has never recurred since.

DISCUSSION

Respiratory impairment in Myasthenia Gravis is mostly due to weakness of the diaphragm and the intercostal muscles.[3] Functional upper airway obstruction caused by vocal cord paralysis is a rarely described manifestation of Myasthenia Gravis[2], and as in this patient, can finally end in respiratory failure. Different triggers[1] like pregnancies, infections, asthma exacerbations, intravenous magnesium replacements, among others, were not identified and linked at time. An interdisciplinary approach through ENT and Neurology consultations helped to figure out the hidden problem. Prompt diagnosis and appropriate management led to resolution of symptoms and recurrence.

CONCLUSIONS

Absence or non-apparent common physical exam manifestations does not exclude this diagnosis. It is fundamental to consider Myasthenia Gravis in the differential diagnosis of vocal cord palsy, as well as for recurrent respiratory distresses following stressors in a middle-aged woman. Early recognition of these atypical features is critical to avoiding life-threatening complications.

REFERENCES

1. Liu, F., Wang, Q. & Chen, X. Myasthenic crisis treated in a Chinese neurological intensive care unit: clinical features, mortality, outcomes, and predictors of survival. *BMC Neurol 19*, 172 (2019).

2. Sethi, Prahlad K.; Batra, Anuradha; Sethi, Nitin K.; Torgovnick, Josh; Arsura, Edward. Vocal cord palsy due to myasthenia gravis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 14(1):42-43, Jan-Mar 2011.

3. Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine*. 10(11). May 2021.

CHAPTER 4

TRITERPENOS E SAÚDE ÓSSEA: POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *COMBRETUM* LEPROSUM MART. NA PERIODONTITE

Acceptance date: 02/09/2024

Erika Vanessa Farias dos Santos
Universidade Federal do Ceará- UFC
Campus de Sobral
Sobral – Ceará
Discente do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde UFC Sobral
http://lattes.cnpq.br/1139745899753221

Jordânia Marques de Oliveira Freire
Universidade Federal do Ceará- UFC
Sobral – Ceará
Laboratório de Farmacologia de Sobral-LAFS
Núcleo de Pesquisa em Experimentação Animal - NUPEX
http://lattes.cnpq.br/9070055317899542

Anderson Weiny Barbalho Silva
Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus de Sobral
Sobral – Ceará
Laboratório de Biotecnologia e Fisiologia da Reprodução- LABIREP
Núcleo de Pesquisa em Experimentação Animal – NUPEX
Docente-orientador do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia- PPGB UFC Sobral
http://lattes.cnpq.br/0128127271859252

Alana Nogueira Godinho
Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus de Sobral Sobral – Ceará Médica Veterinária UFC campus de Sobral Núcleo de Pesquisa em Experimentação Animal – NUPEX
http://lattes.cnpq.br/3622760059922902

Jair Mafezoli
Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus do Pici
Professor Associado Departamento de Química Orgânica e Inorgânica
http://lattes.cnpq.br/0004094227653305

Francisco Geraldo Barbosa
Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus do Pici
Professor Associado do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica- UFC
http://lattes.cnpq.br/7532249857048282

Hellíada Vasconcelos Chaves
Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus de Sobral
Sobral- Ceará
Professora Associada do Curso de Odontologia
http://lattes.cnpq.br/4727435604122670

José Roberto Viana Silva
Universidade Federal do Ceará
Programa de Pós-graduação em Biotecnologia-PPGB UFC Campus de Sobral
Laboratório de Biotecnologia e Fisiologia da Reprodução- LABIREP
Núcleo de Pesquisa em Experimentação Animal-NUPEX
Sobral – Ceará
http://lattes.cnpq.br/7013269523847698

Mirna Marques Bezerra Brayner
Universidade Federal do Ceará – UFC Campus de Sobral
Sobral – Ceará
Laboratório de Farmacologia de Sobral – LAFS
Docente-orientadora do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará e do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
http://lattes.cnpq.br/0614961188016863

RESUMO: Entre as doenças que afetam o metabolismo ósseo, a periodontite é uma doença imuno-inflamatória cuja patogênese envolve a resposta do hospedeiro a um biofilme disbiótico que pode levar à destruição progressiva do osso alveolar e perda dentária, comprometendo a mastigação, estética e qualidade de vida. Neste capítulo são discutidos os principais modelos experimentais usados para o estudo da periodontite, fundamentais para entender a doença e testar novos tratamentos. Ainda, é abordado o papel medicinal das plantas, com ênfase para o potencial terapêutico de *Combretum leprosum* Mart., destacando o valor de um de seus metabólitos secundários, os triterpenos, na saúde óssea.
PALAVRAS-CHAVE: *Combretum leprosum*; Periodontite; Perda Óssea.

TRITERPENES AND BONE HEALTH: THERAPEUTIC POTENTIAL OF COMBRETUM LEPROSUM MART. IN PERIODONTITIS

ABSTRACT: Among the diseases that affect bone metabolism, periodontitis is an immuno-inflammatory disease whose pathogenesis involves the host's response to a dysbiotic biofilm, which can lead to the progressive destruction of alveolar bone and tooth loss, compromising mastication, aesthetics, and quality of life. This chapter discusses the main experimental models used for the study of periodontitis, which are essential for understanding the disease and testing new treatments. Additionally, it addresses the medicinal role of plants, emphasizing the therapeutic potential of *Combretum leprosum* Mart., highlighting the value of one of its secondary metabolites, triterpenes, in bone health.
KEYWORDS: *Combretum leprosum*; Periodontitis; Bone Loss.

PERIODONTITE

Dentre as doenças que afetam o metabolismo ósseo, a periodontite é uma doença imuno-inflamatória, cuja patogênese envolve a resposta do hospedeiro a um biofilme disbiótico, e se não tratada, leva à destruição progressiva do osso alveolar e perda dentária, comprometendo a mastigação, estética e afetando a qualidade de vida (Peres *et al*., 2019).

De acordo com a Academia Americana de Periodontia e da Federação Europeia de Periodontia, a periodontite é definida como uma "*doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental*", sendo classificada de acordo com seu estágio e grau (Canton *et al*., 2018).

Em sua forma mais grave, a periodontite é a sexta condição mais prevalente no mundo e atinge cerca de 10% da população adulta (Frencken *et al*., 2017). Nas últimas cinco décadas, foram feitos progressos consideráveis na compreensão da etiologia e patogênese da periodontite e das suas interações com o hospedeiro. O impacto de uma condição periodontal individual na homeostase sistêmica tornou-se mais evidente devido a esse conhecimento e impulsionou avanços em estudos que associam a periodontite a doenças e condições sistêmicas.

O termo Medicina Periodontal descreve como a infecção/inflamação periodontal pode afetar a saúde extraoral (Fischer et al., 2021). De fato, a periodontite além de afetar os tecidos de sustentação dos dentes, é também fator de risco para diversas doenças (Srivastava et al., 2022). Estudos destacam a importância da saúde bucal em condições sistêmicas, incluindo anormalidades relacionadas aos sistemas cardiovascular, respiratório, musculoesquelético e reprodutivo (Liccardo et al., 2019; Xu et al., 2020).

Para uma melhor compreensão sobre o tecido ósseo e os processos de reabsorção e formação óssea em condições de normalidade ou de doença, os modelos experimentais são extremamente úteis. Nesse contexto, modelos de periodontite induzida por ligadura têm sido utilizados para investigar os mecanismos da patogênese da doença e testar o potencial de novos compostos terapêuticos (Abe; Hajishengallis, 2013; Freire, *et al*. 2019; Pinto *et al*., 2020; Teixeira *et al*., 2017; França *et al*., 2021).

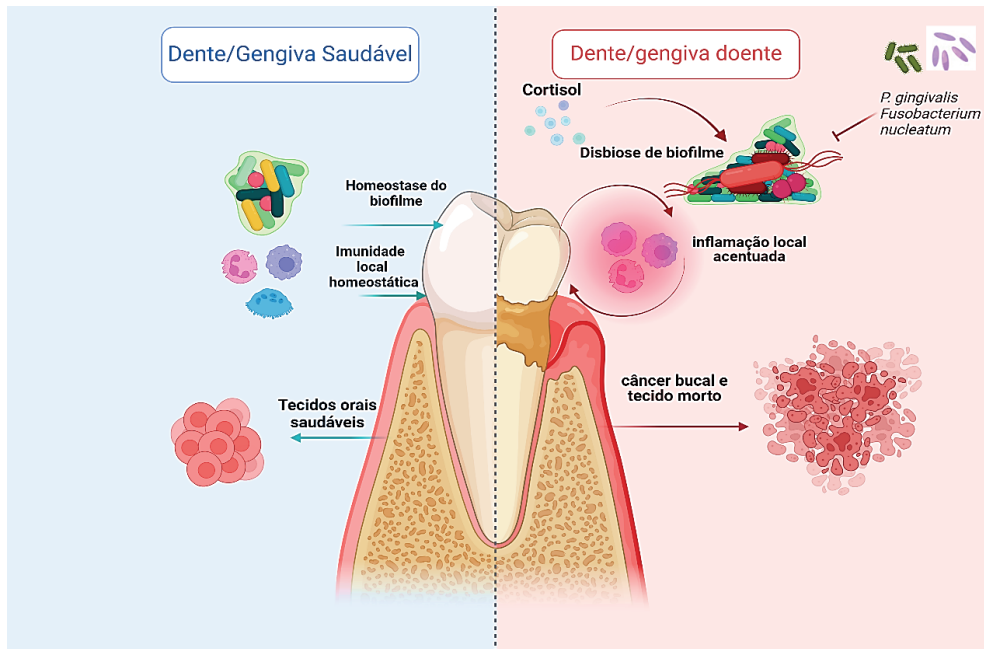



Figura 1: À esquerda são ilustrados tecidos orais em condição saudável, evidenciando a homeostase do biofilme e a manutenção da imunidade local. À direita, destaca-se a inflamação local pronunciada e a presença de patógenos bacterianos.

MODELOS EXPERIMENTAIS PARA ESTUDO DA PERIODONTITE

Modelos animais para estudo da periodontite podem ser estabelecidos em diferentes espécies, como ratos, camundongos, cães, porcos e primatas não-humanos. Em comparação aos animais de grande porte, como os cães, porcos e primatas não-humanos, os de pequeno porte, como ratos e camundongos, apresentam vantagens, dentre elas: fácil manuseio, melhor adaptabilidade ambiental e alta capacidade reprodutiva. Essas características facilitam a realização de experimento e possibilitando que o estudo seja executado com um número relativamente grande de animais experimentais (Zhang *et al*., 2023).

Modelos murinos têm sido utilizados no estudo experimental da periodontite (Abe; Hajishengallis, 2013; Melo *et al*., 2023) e permitem examinar diversas hipóteses biológicas relacionadas à patogênese da doença, interações hospedeiro-bactéria e abordagens terapêuticas, sendo capazes de, pelo menos em parte, reproduzir finamente os aspectos clínicos, moleculares, e características histológicas da periodontite humana. A periodontite experimental em camundongos pode ser induzida de diferentes modos, como gavagem oral, inoculação periodontal de bactérias associadas à doença periodontal, quimicamente ou por ligadura (Rojas *et al*., 2021).

O método por ligadura é um dos modelos mais utilizados em pesquisas periodontais (De Souza Malta *et al*., 2019). Um fio de algodão, seda ou nylon é colocado na área cervical dos molares maxilares ou mandibulares de ratos e/ou camundongos para induzir um grande acúmulo de placa e ulceração do epitélio do sulco. A placa aderida sobre o fio facilita a invasão para o tecido conjuntivo e leva a alterações no tecido periodontal similares às observadas em periodontites humanas, como ruptura e migração apical do epitélio juncional, influxo de células inflamatórias e perda das fibras do ligamento periodontal e destruição óssea (Klausen, 1991).

Em ratos livres de microrganismos, a colocação de ligaduras não induz a uma significante inflamação gengival ou perda óssea (Rovin; Costich; Gordon, 1966), igualmente como a utilização de antimicrobianos reduz a perda de inserção e a reabsorção óssea, confirmando o papel das bactérias no início e na progressão da destruição tecidual nestes modelos (Kenworthy; Baverel, 1981). Seguindo este raciocínio, porém visando uma indução mais rápida e evidente da doença periodontal, alguns pesquisadores optam pela colocação de ligaduras embebidas em bactérias periodontopatogênicas. Em ratos, a perda dos tecidos de inserção e perda óssea ocorre previsivelmente em um período de sete dias (Bezerra *et al*., 2002).

Embora a raspagem e alisamento coronorradicular seja considerado o método mais eficaz no tratamento da periodontite, nem todos os pacientes se beneficiam dessa técnica, estimulando a pesquisa básica e clínica por tratamentos complementares.

PLANTAS COM USO MEDICINAL

As plantas medicinais têm desempenhado um papel fundamental na farmácia e medicina modernas, oferecendo uma vasta gama de compostos bioativos com potencial terapêutico significativo. O uso de plantas para tratar doenças é uma prática que se origina em tempos remotos e permanece comum em muitas culturas ao redor do mundo. Na medicina moderna, a importância dessas plantas é ainda mais evidente, dado o aumento da demanda por tratamentos mais seguros e eficazes (Heinrich *et al*., 2015). O estudo conduzido por Chibuzor *et al*. (2024) demonstra o potencial das plantas medicinais como fontes de compostos bioativos com propriedades terapêuticas significativas, incluindo: alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos e terpenoides. No entanto, a identificação, isolamento e caracterização desses compostos são passos cruciais para o desenvolvimento de novos fármacos, que sejam seguros e eficazes para tratamentos a longo prazo (Singh *et al*., 2023; Ravichandran *et al*., 2023).

Assim, o estudo e a aplicação de plantas medicinais oferecem uma promessa significativa para o desenvolvimento de terapias inovadoras. A integração de conhecimentos tradicionais com a pesquisa científica moderna pode levar à descoberta de novas abordagens terapêuticas, beneficiando tanto a indústria farmacêutica quanto a saúde pública. A utilização de plantas medicinais como fontes de compostos bioativos não apenas promove a saúde humana, mas também contribui para a preservação do conhecimento etnobotânico e a sustentabilidade ambiental (Singh *et al*., 2023; Ravichandran *et al*., 2023).

POTENCIAL TERAPÊUPICO DE *COMBRETUM LEPROSUM* MART. NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

Os medicamentos à base de plantas têm desempenhado um papel crescente e relevante à nível global no tratamento de diversas doenças, impulsionando a busca por novas substâncias bioativas. Destacam-se entre as famílias de plantas estudadas aquelas do gênero Combretum. A família Combretaceae, consiste de 18 gêneros, dos quais o maior é o Combretum possuindo aproximadamente 370 espécies. O gênero Combretum (Combretaceae) apresenta cerca de 10% de suas espécies citadas na literatura com uso etnofarmacológico principalmente no tratamento de doenças como câncer, lepra, febres tropicais e cólicas (Breytenbac; Malan, 1989).

Combretum leprosum é uma espécie encontrada nos estados do norte e nordeste brasileiros (Marinho *et al*., 2002; Chaves *et al*., 2007). As espécies desse gênero apresentam inúmeros metabólitos secundários como taninos, saponinas, flavonóides, cumarinas, alcaloides, di e triterpenos, dentre outros (Lima *et al*., 2012; Farias *et al*., 2015). Conhecida popularmente pelo nome de mofumbo, a espécie é utilizada como planta medicinal com função cicatrizante, na prevenção de irritações cutâneas e na limpeza de feridas, na contenção de hemorragias, como sedativo (Pietrovski *et al*., 2006), antitussígeno e expectorante (Agra *et al*., 2007).

Estudos fitoquímicos realizados em espécies do gênero Combretum identificaram diversas classes de compostos químicos bioativos, incluindo o triterpeno 3β,6β,16β-trihidroxilup-20(29)-eno (CL-1). A literatura ressalta o amplo potencial farmacológico do CLF-1, evidenciando sua ação antioxidante, anti-inflamatória, antiviral, antiparasitária, analgésica, cicatrizante e antibacteriana, além de seu efeito antitumoral (DOS SANTOS, 2022). Viau *et al*. (2014) relataram que *C. leprosum* é rico em metabólitos secundários incluindo cicloartanos, flavonóides (3-O metilquercetina, 5,3β-dihidroxi -3,7,4βtrimetoxiflavona, 5,3β,4β-trihidroxi-3,7-dimetoxiflavona e quercetina) e triterpenos (ácido arjunólico, ácido mólico e 3β,6β,16βtrihidroxi-lup-20(29)-eno).

Os triterpenos desempenham um papel importante como compostos de sinalização e reguladores de crescimento em plantas (Singh *et al*., 2023). A identificação, isolamento e caracterização dos reservatórios fitoquímicos presentes em plantas medicinais pode contribuir no desenvolvimento de novos fármacos, complementando drogas sintéticas com alternativas naturais (Chihomvu *et al*., 2024). Nesse sentido, a partir do triterpeno CL-1 das flores de *C. leprosum* nosso grupo de pesquisa produziu um triterpeno semissintético: 3β,6β,16β-tripropioniloxilup-20(29)-eno (CL-P2) que demonstrou a ausência de toxicidade em fibroblastos murinos (L929) e em queratinócitos humanos (HaCaT), além de atividade antinociceptiva em camundongos (Patente nº: BR10202000346). Além das atividades já demonstradas com relação ao *C. leprosum*, os triterpenos também parecem exercer atividade sobre o metabolismo ósseo.

Figura 2 - *Combretum leprosum* (Mofumbo) em local de coleta

Fonte: Foto obtida pelo Prof. Geraldo Barbosa. *C. leprosum* é uma espécie arbustiva ou arvoreta, com 2 - 3 m de altura. Suas inflorescências são grandes, compostas por muitas flores amareladas, pequenas e muito perfumadas. Na base da flor forma um pequeno tubo onde é produzido e armazenado o néctar, é o principal recurso coletado pelas abelhas nativas. Além disso, suas flores são muito atrativas para outros insetos como borboletas, mariposas e vespas.

TRITERPENOS E SAÚDE ÓSSEA

O osso é um órgão metabolicamente ativo que sofre constante remodelação ao longo da vida, sendo esse fenômeno regulado pela destruição óssea osteoclástica e formação óssea osteoblástica (Neumann *et al*., 2016; Zhang *et al*., 2021). A homeostasia óssea depende de uma atividade equilibrada entre essas células. Assim, quando há uma atividade excessiva dos osteoclastos, uma reabsorção óssea patológica é desencadeada (Lin *et al*., 2021). Produtos naturais têm sido usados tradicionalmente há muito tempo no tratamento da perda óssea. Atenção tem sido focada nos métabólitos secundários presentes nas plantas medicinais. Nesse sentido, dados da literatura sugerem que os triterpenos podem modular o metabolismo ósseo (Porwal *et al*., 2017).

De fato, o estudo de Im *et al*. (2016) demonstrou que os compostos bioativos presentes no *Combretum leprosum*, especialmente os triterpenos, inibem a reabsorção

óssea e que esse efeito pareceu estar ligado à capacidade desses compostos de modularem negativamente a atividade dos osteoclastos.

Complementando esses achados, o estudo de Park *et al*. (2021) investigou o obacunona, que é um triterpeno do tipo limonóide isolado da casca da raiz de Dictamnus dasycarpus Turcz (Dictamni Radicis Cortex). Este estudo revelou que esses compostos também podem promover a diferenciação dos osteoblastos e a mineralização da matriz óssea e que o triterpeno limonoide obacunona aumenta a expressão do fator de transcrição relacionado a runt-2 (RUNX2), promovendo a diferenciação e a função dos osteoblastos. Isso sugere que, além de inibir a reabsorção óssea, alguns triterpenos podem também estimular a formação óssea, oferecendo uma abordagem terapêutica dupla para o tratamento de doenças ósseas (Park *et al*., 2021).

Assim, entender as possíveis conexões entre triterpenos e saúde óssea poderia abrir caminhos para novos tratamentos de doenças inflamatórias ósseas, incluindo osteoporose, artrite reumatoide e periodontite.

CONCLUSÃO

O impacto da periodontite sobre a qualidade de vida das pessoas e sobre os serviços de saúde, somado ao potencial terapêutico de compostos obtidos de plantas, deve ser a mola propulsora da pesquisa básica e clínica para geração de tecnologias estratégicas partir de plantas já usadas pela comunidade de forma medicinal, podendo levar ao desenvolvimento de um produto com elevado potencial biotecnológico para a produção de um novo fármaco antirreabsortivo.

REFERÊNCIAS

ABE, T.; HAJISHENGALLIS, G. **Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice**. Journal of Immunological Methods, Philadelphia, v. 394, n. 1-2, p. 49-54, 2013.

AGRA, M. F. et al. **Medicinal and poisonous diversity of the flora of "Cariri Paraibano"**, Brazil. Journal of Ethnopharmacology, v. 111, p. 383-95, 2007.

BEZERRA, M. M. *et al*. **Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition Prevents Alveolar Bone Loss**. Journal of periodontology, Chicago, v. 71, n. 6, p. 1009-1014, 2000.

BREYTENBACH, J. C.; MALAN, S. F. **Pharmacochemical properties of Combretum zeyheri.** S. Afr. J. Sci., v. 85, p. 372-74, 1989.

CATON, J. G. et al. **A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification**. *J Clin Periodontol.*, v. 45, Suppl 20, p. S1-S8, jun. 2018.

CHAVES, E.M.F. *et al*. **Flora Apícola do Carrasco no Município de Cocal, Piauí, Brasil**. Revista Brasileira de Biociências, v. 5, p. 555-557, 2007.

CHIBUZOR, J. V. et al. **Preliminary Phytochemical, Antioxidative and Antibacterial Screening of Selected Medicinal Plants for Possible use in the Treatment of Bacterial Diseases.** Journal of Pharmaceutical Research International, v. 36, n. 1, p. 38-60, 2024.

DE SOUZA MALTA, F. et al. **Lithium chloride assuages bone loss in experimental periodontitis in estrogen-deficient rats**. Clinical Oral Investigations, 2019.

FARIAS, R. R. S. et al. **Prospecção científica e tecnológica das espécies Combretum duarteanum Cambesse Combretum mellifluum Eichler**. Revista GEINTEC. v. 5, n.1, p.1606-1616, 2015.

FISCHER, R. G.; GOMES FILHO, I. S.; CRUZ, S. S. D.; OLIVEIRA, V. B.; LIRA-JUNIOR, R.; SCANNAPIECO, F. A.; REGO, R. O. **What is the future of Periodontal Medicine?** *Braz Oral Res.*, v. 35, 2021.

FREIRE, J. M. O. et al. **Protective effect of Platymiscium floribundum Vog. in tree extract on periodontitis inflammation in rats.** PLoS One, v. 14, n. 11, e0223800, 2019.

FRENCKEN, J. E. et al. **Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review**. J Clin Periodontol., v. 44, p. 94-105, 2017.

IM, N. K.; LEE, D. S.; LEE, S. R.; JEONG, G. S. **Lupeol isolated from Sorbus commixta suppresses 1α,25-(OH)2D3-mediated osteoclast differentiation and bone loss in vitro and in vivo**. Journal of Natural Products, 2015.

KENWORTHY, R.; BAVEREL, M. **Studies of a periodontal tissue lesion in the rat, untreated or treated with chlorhexidine digluconate**. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 8, n. 4, p. 341-346, 1981.

KLAUSEN, B. **Microbiological and Immunological Aspects of Experimental Periodontal Disease in Rats : J Periodontol**, 1991.

LICCARDRO, D. et al. **Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease**. Int J Mol Sci, v. 20, n. 6, p. 1414, 2019.

LIMA, G. R. M. et al.**Bioactivities of the Genus Combretum (Combretaceae): A Review. Molecules**, v. 17, 9142-9206, 2012.

LIN, P. et al. **Application of ligature-induced periodontitis in mice to explore the molecular mechanism of periodontal disease**. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 16, p. 8900, 2021.

MARINHO, I. V. et al**. Espécies vegetais da caatinga utilizadas pelas abelhas indígenas sem ferrão como fonte de recursos e local de nidificação**. In: I Congresso Brasileiro de Extensão Universitária. João Pessoa, 2002.

MELO, I. M. et al. **Calotropis procera latex protein reduces inflammation and bone loss in ligature-induced periodontitis in male rats**. Archives of Oral Biology, v. 147, 2023.

NEUMANN, E. et al. **Adipokines in bone disease. Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, p. 296–302, 2016.

PARK, K.-R.; KIM, S.; CHO, M.; YUN, H.-M. **Limonoid triterpene, obacunone increases runt-related transcription factor 2 to promote osteoblast differentiation and function**. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, p. 2483, 2021.

PERES, M. A. et al. **Oral diseases: a global public health challenge**. Lancet, v. 394, n. 10194, p. 249-260, 2019.

PINTO, I. R. et al. **A semi-synthetic flavonoid from Bauhinia pulchella stem attenuates inflammatory osteolysis in periodontitis in rats: Impact on cytokine levels, oxidative stress, and RANK/RANKL/OPG pathway**. Archives of Oral Biology, v. 117, 2020.

PORWAL, K. et al. **Guava fruit extract and its triterpene constituents have osteoanabolic effect: Stimulation of osteoblast differentiation by activation of mitochondrial respiration via the Wnt/β-catenin signaling**. Journal of Nutritional Biochemistry, v. 44, p. 22-34, 2017.

ROJAS, C. et al. **Humanized mouse models for the study of periodontitis: an opportunity to elucidate unresolved aspects of its immunopathogenesis and analyze new immunotherapeutic strategies**. Frontiers in Immunology, v. 12, p. 663328, 2021.

ROVIN, S.; COSTICH, E. R.; GORDON, H. A. **The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats**. J periodont, p. 193–203, 1966.

SINGH, Luwangshangbam James et al. **Medicinal plants as sources of terpenoids and their impact on Central Nervous System disorders: A review**. Journal of Phytopharmacology, v. 12, n. 2, p. 104-110, 2023.

SRIVASTAVA, R. *et al*. **Osteometabolism: Metabolic Alterations in Bone Pathologies.** Cells, v. 11, 2022.

TEIXEIRA, A. H. et al. **Stemodia maritima L. Extract Decreases Inflammation, Oxidative Stress, and Alveolar Bone Loss in an Experimental Periodontitis Rat Model.** Frontiers in Physiology, v. 8, p. 988, 2017.

XU, W. et al. **Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis**. Adv Protein Chem Struct Biol, v. 120, p. 45-84, 2020.

ZHANG, X.; XU, M.; XUE, Q.; HE, Y. **A modified method for constructing experimental rat periodontitis model**. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, v. 10, p. 2451, 2023.

ZHANG, Y. et al. **Bone-Adipose Tissue Crosstalk: Role of Adipose Tissue Derived Extracellular Vesicles in Bone Diseases**. J Cell Physiol, p.1–13, 2021.

CHAPTER 5

ULTRASOUND-GUIDED TRANSTHORACIC NEEDLE BIOPSY IN A RESOURCE LIMITED SETTING - A CASE REPORT AND FEASIBILITY ANALYSIS

Acceptance date: 02/09/2024

Kimani Wynter

S. M. Tijani

J. Blidgen

S. Green

INTRODUCTION

Ultrasound-guided biopsy of lung masses is a relatively simple, low-risk mechanism for diagnosis of peripheral/ pleural based lung masses. There is limited use however, in resource limited settings. We present a case highlighting it's use and relatively low cost-burden particularly in resource limited settings

CASE PRESENTATION

An 83-year-old female with a history of remote Left Breast Cancer post Left Modified Radical Mastectomy and External Beam Radiotherapy. Presented for evaluation of incidental lung mass on CT scan of chest in preparation for retrosternal goiter resection following presentation for evaluation of neck mass, identified as non-malignant retrosternal goiter. The patient was subsequently referred to the thoracic surgery clinic for further management. Patient had significant financial challenges, limiting significant options for biopsy of lung mass. Alongside a visiting pulmonary physician with experience in thoracic ultrasonography, the patient was offered ultrasound-guided lung biopsy at her clinic visit and same was successful. Equipment required were relatively easy to acquire and patient's cost for equipment was limited primarily to 24-gauge tru-cut biopsy needle. Biopsy results revealed, Invasive Squamous Cell Carcinoma – moderately differentiated. The patient was subsequently referred to the Oncologist for further care.

DISCUSSION

Lung cancer is an increasing problem in the developing world due to a multitude of factors including persisting increasing trends in cigarette smoking, there are significant disparities in access to diagnostic options. **Despite the relative prevalence of bedside ultrasonography in resource-rich settings, it's prevalence in resource-limited settings as a key adjunct to biopsy of lung masses remain limited.** There are significant disparities in access to health care facilities and inequitable distribution of resources and treatment options for lung cancer patients. Relative improvements in mortality currently seen in resource-rich settings currently do not extend to low-to middle income settings. A multi-faceted approach is required to truly tackle this disparity, including providing alternative options for biopsy of lung masses. In Jamaica, patient's are often limited in their options for biopsy of lung masses, depending on access to financial funding which can significantly limit their access to treatment options. Our patient represents the typical patient that has been described in resource limited settings and the availability of a relatively low-risk procedure continues to limit timely diagnosis.

CONCLUSION

There is a need for increasing training and multi-faceted options to the diagnosis and management of lung cancer in resource-limited settings.

APPENDIX

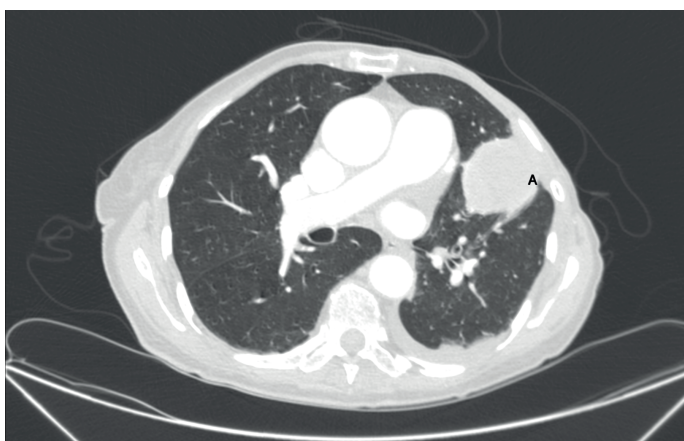
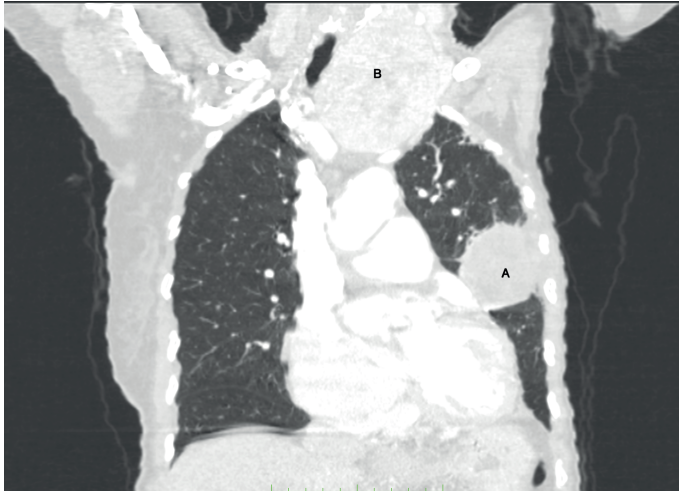



Figure a: Axial cross section of CT Chest showing the pleural base mass

A. Pleural base mass extending to the skin

A. Pleural base mass extending to the skin.

B. Multiple Nodular Goitre having mass effect on the trachea exhibiting deviation to the right and mild compression.

Figure b: Coronal cross section of CT Chest showing the pleural base mass along with the nodular goitre

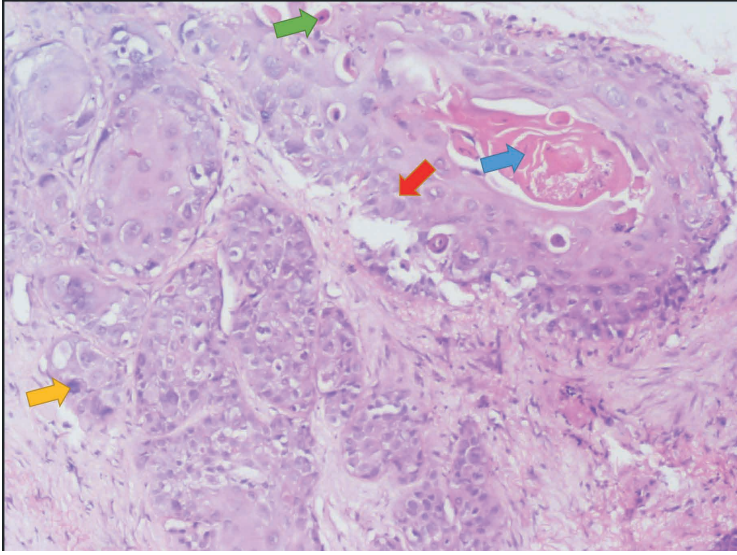
Figure c: Ultrasound image during the biopsy showing the pleural base mass

EP-23-137
Carol Sampson

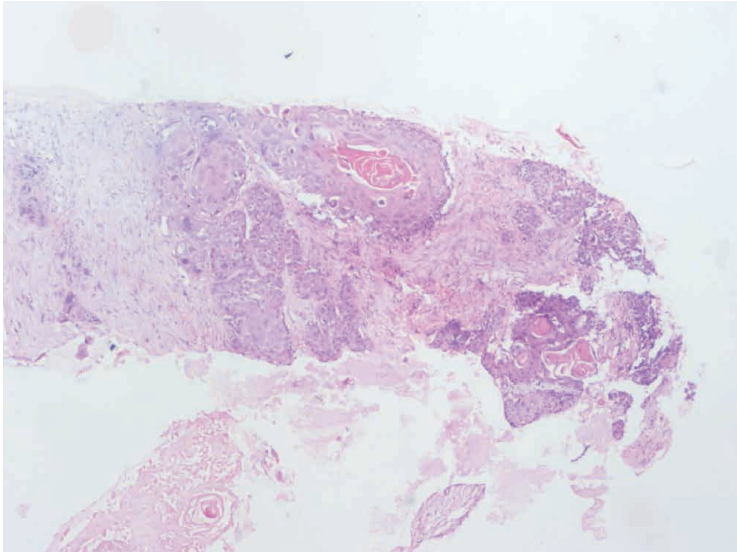
Figure 2: Higher Power View showing the neoplasm disposed as nests of plump polygonal cells with abundant pink cytoplasm and connected by intercellular bridges (↗). The individual cells display marked nuclear pleomorphism and have prominent nucleoli. Mitoses (↗) are occasionally seen. Individual cell keratinization (↗) and keratin pearl formation (↗) are prominent throughout.

EP-23-137
Carol Sampson

Figure 1: Low Power View shows fibroconnective tissue extensively infiltrated by a neoplasm disposed as nests of plump polygonal cells with abundant pink cytoplasm and connected by intercellular bridges.

THAIS FERNANDA TORTORELLI ZARILI: Physiotherapist, studied at Federal University of Paraná (2010), have a doctorate (2020) and master's degree (2015) in Public Health from the São Paulo State University (UNESP). She completed a sandwich doctorate period in 2016 at the University of Cape Verde, in Cape Verde – Africa. He has specializations in Multidisciplinary Residency in Family Health (UNESP - 2013), in Health Services Assessment from the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (2015), in Preceptorship at SUS at Sírio Libanês Hospital (2017) and in Micropolitics and Management of Work in Health by Fluminense Federal University (2018). Undertakes post-doctorate through the Postgraduate Program in Public Health at UNESP working on the project "Validation of a quality assessment matrix for the organization of work in primary health care for disability care". Professor of the undergraduate course in Physiotherapy and the master's degree in public health in the Border Region at the State University of Western Paraná. Member of the Health Assessment Working Group of the Brazilian Public Health Association. He has experience in research in Physiotherapy in Primary Care, service management, health care networks, evaluation of health services especially related to Primary Health Care and attention to the issue of disability.

INDEX

A

B

C

D

F

I

L

M

INDEX

N

O

P

Q

R

S

T

U

HEALTH RESEARCH:

current challenges and future perspectives

4

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena
Editora
Ano 2024

current challenges and future perspectives

4

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena
Editora
Ano 2024